



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-30456

54. TÍTULO

COMPUESTOS HETEROCICLICOS FUSIONADOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 487/00, 487/04, A61K 31/55, 31/435, A61P 25/00

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Marzo 28-2006.

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

17-04-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340

Beerse, Belgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.

Lugar de Constitución : Belgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/81 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/030190 Fecha 15 de septiembre de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/040169 A2 Fecha 06 de mayo de 2005

6 **TÍTULO (54)** COMPUESTOS HETEROCICLICOS FUSIONADOS.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 487/00, 6487/04, A61K 31/55, 31/435,
A61P 25/00.

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

17 de septiembre de 2005

11 de marzo de 2004

(31) Número de Solicitud

60/504.528

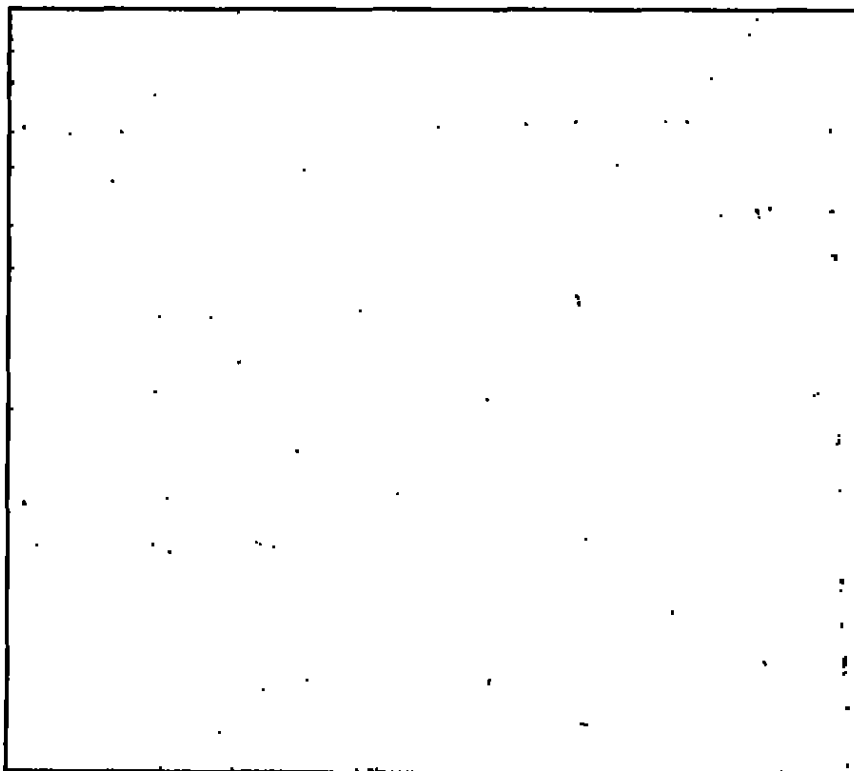
60/552.673

9 **Comprobante de pag No.** 06 - 21.183

Fecha 16 de marzo de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2950/PCT

2750 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089 SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06030456 00000000 Folios: 497
Fecha (MM): 2006-03-28 13:51:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIA. DE CAJA : 06 - 21,183
FECHA : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48487977	15/03/2006	6,184,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-C1	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **CARRUTHERS, Nicholas, I.**
(14370 Silver Heights Road, Poway, 5 92064, Estados Unidos de América);
- 2.) **CHAI, Wenying**
(7040 Santa Fe Canyon Place, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 3.) **DENG, Xiaohu**
(8219 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 4.) **DVORAK, Curt, A.**
(7657 Angeleno Road, San Diego, 5 92126, Estados Unidos de América);
- 5.) **KWOK, Annette, K.**
(10 Blanchard Street, Concord, 31 03301, Estados Unidos de América);
- 6.) **LIANG, Jimmy, T.**
(13729 Tradition Street, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América);
- 7.) **MANI, Neelakandha**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 8.) **RUDOLPH, Dale, A.**
(12721 Alondra Court, San Diego 5 92128, Estados Unidos de América);
- 9.) **WONG, Victoria, D.**
(9909 Maya Linda Road, #43, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B- 2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **COMPUESTOS HETEROCICLICOS
FUSIONADOS**".

Clase: C07D 487/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

8
5 -

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Algunos compuestos heterocíclicos que contienen pirrol y pirazol fusionados son moduladores de la serotonina, útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por serotonina.

10

15

20

EA
P08/372F

COMPUESTOS HETEROCICLICOS FUSIONADOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención provee compuestos que son moduladores del receptor de serotonina. Más particularmente, la presente invención provee compuestos heterocíclicos fusionados que son moduladores del receptor de serotonina, útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad del receptor de serotonina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor mayor que provoca efectos por medio de una pluralidad de receptores. Hasta
15 la fecha se han identificado por lo menos quince receptores de 5-HT diferentes, principalmente como resultado de la clonación de ADNc's, y estos receptores se han agrupado en siete familias (5-HT₁ a 5-HT₇; Hoyer, D. y otros, *Pharmacol. Biochem. Behav.* (2002) 71, 533-554). Catorce de los quince receptores de 5-HT clonados son expresados en el cerebro. La 5-HT
20 está implicada en muchas enfermedades, particularmente en condiciones del sistema nervioso central que incluyen depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo compulsivo, disfunción de aprendizaje y memoria, migraña, dolor crónico, percepción sensitiva, actividad

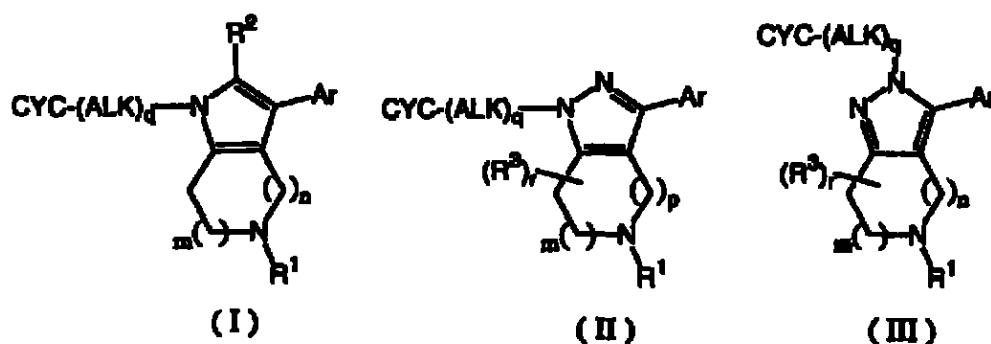
motora, regulación de la temperatura, nocicepción, conducta sexual, secreción hormonal y cognición. La identificación de múltiples receptores de 5-HT ha dado la oportunidad de caracterizar los agentes terapéuticos existentes que se piensa que actúan a través del sistema serotoninérgico. Consecuentemente, esto ha llevado a la comprensión de que muchos fármacos no tienen propiedades selectivas (Roth, B. L. y otros, *Neuroscientist* (2000) 6(4) 252-262). Por ejemplo, los fármacos antipsicóticos clozapina, clorpromazina, haloperidol y olanzapina, exhiben afinidades por múltiples receptores de serotonina, además de otras familias de receptores. Un comportamiento similar se ha visto en los antidepresivos, incluyendo imipramina, nortriptalina, fluoxetina y sertralina. Similamente, el agente antimigrañoso sumatriptán exhibe una alta afinidad por varios receptores de serotonina. Aunque la falta de selectividad contribuye frecuentemente a un resultado terapéutico favorable, también puede ocasionar efectos secundarios indeseables y limitativos de la dosis (Stahl, S. M. "Essential Psychopharmacology", 2ª ed., Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido, 2000). De esta manera, la inhibición de la incorporación de serotonina y norepinefrina, junto con el bloqueo del receptor 5-HT₂, son responsables de los efectos terapéuticos de los antidepresivos tricíclicos. En contraste, su bloqueo de receptores de histamina H₁, muscarínicos y alfa-adrenérgicos, puede resultar en sedación, visión borrosa e hipertensión ortostática, respectivamente. Similamente, se considera que los antipsicóticos atípicos, incluyendo olanzapina y clozapina, tienen efectos terapéuticos positivos atribuibles a sus

acciones en los receptores 5-HT₂, D₂ y 5-HT₇. Por el contrario, su riesgo de efectos secundarios se debe a sus afinidades por una gama de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos.

Por lo tanto, los ligandos más selectivos tienen el potencial de mejorar los efectos farmacológicos adversos y proveen terapias novedosas. Más importantemente, la capacidad de obtener compuestos con selectividades de receptor conocidas, da la perspectiva de alcanzar mecanismos terapéuticos múltiples y mejorar las respuestas clínicas con un solo fármaco.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención ofrece un compuesto de las fórmulas (I), (II) y (III):



en donde:

m es 0, 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1;

m+n es menor o igual que 4;

m+p es menor o igual que 4;

q es 0 o 1;

5 r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno;

Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de:

10 a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R', o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-

15 R' se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alquenilo de C₂₋₆, -O-alquenilo de C₃₋₆, -alquinilo de C₂₋₆, -O-alquinilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^h)CORⁱ, -(N-R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde Rⁱ es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆;

20

b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para

formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di-
5 o trisustituídos con R';

c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados
10 están mono-, di- o trisustituídos con R';

d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituído con R';

e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o
15 >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituída con R'; y

20 f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R' y opcionalmente benzofusionado o

piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R^f;

g) fenilo o pirídilo, sustituido con un sustituyente
5 seleccionado del grupo que consiste de fenilo, pirídilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R^f;

ALK es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, mono-, di-, o
10 trisustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -
15 (C=O)alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈;

CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de:

20 i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^a o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alquileo(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-;

R^a se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} o alquenilo de C_{2-6} , o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C_{1-4}), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b, -
5 (N-R^a)COR^c, -(N-R^a)SO₂-alquilo de C_{1-6} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-6} , o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -N-(SO₂-alquilo de C_{1-6})₂, -(C=O)alquilo de C_{1-6} , -(S=(O)_d)-alquilo de C_{1-6} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno,
10 -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C_{1-6} ;

ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C_{1-4}) y
20 opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^a;

iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono

adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q;

5 iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q;

 v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono
10 adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-, di- o trisustituida con R^q;

 vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene
15 seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida
20 con R^q;

 vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2

enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción

5 benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y

viii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, $-N=$, $>NH$ o $>NR^q$, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un

10 carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro

15 heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, $-N=$, $>NH$ o $>NR^q$, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a 5 sustituyentes R^q ;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-7} ,

20 alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil(C_{3-7})-alquilo de C_{1-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquenil(C_{3-7})alquilo de C_{1-7} y cicloalquilo benzofusionado de C_{4-7} , cada uno mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con R^p ;

R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-8} , -O-cicloalquilo de C_{3-8} , -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^a)R^u (en donde R^a y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C_{1-8} , o se pueden tomar junto con el

5 nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C_{1-4}), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂-alquilo de C_{1-8} (en donde R^v es H o alquilo de C_{1-8} , o

10 dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de C_{1-8} , -(S=(O)_n)-alquilo de C_{1-8} (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y

. -COO-alquilo de C_{1-8} , en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo

15 y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituídos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-8} o alquenilo de C_{2-8}), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C_{1-8} (en donde R^c es H o

20 alquilo de C_{1-8}), -(C=O)alquilo de C_{1-8} , -(S=(O)_d)-alquilo de C_{1-8} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C_{1-8} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-7} ,

alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} y cicloalquilo de C_{3-7} ;

y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Similarmente, las formas isoméricas de los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III), y de sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, están abarcadas dentro de la presente invención, y la referencia aquí a una de tales formas isoméricas se refiere por lo menos a una de dichas formas isoméricas. Una persona con conocimientos medios en la materia reconocerá que pueden existir compuestos de acuerdo con esta invención,
10 | por ejemplo en una sola forma isomérica, mientras que otros compuestos pueden existir en forma de una mezcla regioisomérica.

La invención también ofrece composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y métodos de uso de dichas composiciones en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por los receptores de
15 serotonina, particularmente los subtipos de receptor 5-HT₇ o 5-HT₂.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 Preferiblemente m es 1 o 2 y, muy preferiblemente, m es 1.
Preferiblemente, n es 1 o 2.
Preferiblemente, p es 1 o 2.
Preferiblemente, m+n es 2 o 3.
Preferiblemente, m+p es 2 o 3.

Preferiblemente, q es 1.

Preferiblemente, r es 0, 1, o 2.

Preferiblemente, r es 4.

Preferiblemente R^3 , sustituido opcionalmente, se selecciona del
5 grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, alilo, propargilo y
bencilo.

Preferiblemente, R^3 es metilo.

Preferiblemente Ar, sustituido opcionalmente, se selecciona del
grupo que consiste de:

- 10 a) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-
benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-
tetrahidro-quinolin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4, 5, 6 o 7-ilo,
- b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo,
4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo,
15 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5, 6,
7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4, 5 o 6-
ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-ilo, 1H-
pirrolo[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-ilo,
- c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-,
20 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,
- d) naftilo,
- e) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-
oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo,

isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxazinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo,

f) piridinilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo,
5 piridazinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, [1,5], [1,6], [1,7], o [1,8]naftiridin-2-, 3-, o 4-ilo, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]naftiridin-1-, 3-, o 4-ilo, y

g) bifenilo, 4-tetrazolilfenilo.

Muy preferiblemente, Ar, sustituido opcionalmente, se selecciona
10 del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

El Ar específico se puede seleccionar del grupo que consiste de fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-
15 bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, benzo[1,3]dioxol-4- o -5-ilo, 3-
20 hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-3-ilo, 5-metiltiofen-3-ilo, 4'-clorobifenilo y 4-

tetrazolilfenilo.

Preferiblemente, ALK, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de metileno, etileno, propileno, butileno, ter-butileno, pentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-
5 enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, alileno y prop-2-inileno.

El ALK específico se puede seleccionar del grupo que consiste de metileno, trifluorometilmetileno, metoxycarbonilmetilo, metilcarbamoilmetilo, etileno, propileno, 3-metoxycarbonil-propileno, 3-carboxi-propileno, butileno, ter-butileno, 4-hidroxibutileno, 4-metoxycarbonil-butileno, 4-carboxi-butileno,
10 pentileno, 5-hidroxipentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, prop-2-inileno, 2-dimetilaminoetileno y 2-cianoetileno.

Preferiblemente CYC, sustituido opcionalmente, es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de:

- 15 i) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxplilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4, 5, 6 o 7-ilo,
- ii) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo,
20 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5, 6, 7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4, 5 o 6-ilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-ilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-ilo,

iii) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

iv) naftilo,

v) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxazinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo,

vi) piridinilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, [1,5], [1,6], [1,7], o [1,8]naftiridin-2-, 3-, o 4-ilo, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]naftiridin-1-, 3-, o 4-ilo,

vii) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinonilo, indanilo, dihidroindolilo, oxindolilo, dihidropirrolopiridinilo, y

viii) biciclo[4.1.0]heptano, octahidroindolilo, octahidro-isoindolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-pirrolopiridinilo y octahidropirrolopirrolidinilo.

Muy preferiblemente, CYC, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, indolilo, benzotiazolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, naftalen-1 o 2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo,

furan-3-ilo, piridinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, piperidin-2, 3 o 4-ilo, 2-pirrolin-2, 3, 4 o 5-ilo, 3-pirrolin-2 o 3-ilo, 2-pirazolin-3, 4 o 5-ilo, morfolin-2, 3, 5 o 6-ilo, tiomorfolin-2, 3, 5 o 6-ilo, piperazin-2, 3, 5 o 6-ilo, pirrolidin-2 o 3-ilo, homopiperidinilo, adamantanilo y

5 octahidroindolilo.

Muy preferiblemente, CYC, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, piridilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tetrahidropiranilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo y naftalen-1 o 2-ilo.

10 El CYC específico se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-

15 trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, ciclobutilo, ciclohexilo,

20 ciclopentilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-metil-3-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-metoxi-3-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-carbometoxifenilo, 3-metanosulfonilamino-fenilo, 4-metanosulfonilamino-fenilo, 3-dimetanosulfonilamino-fenilo, 4-

dimetanosulfonilamino-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-4 o 5-ilo, tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 5-carboxietil-furan-2-ilo, naftalen-1 o 2-ilo, 3,4-bisbenciloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo y

5 3,4-dihidroxifenilo.

Preferiblemente, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquil(C_{3-6})-alquilo de C_{1-3} , cicloalquenilo de C_{5-6} , cicloalquilo de C_{3-6} benzofusionado, cada uno opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con R^p .

10 Muy preferiblemente, R^1 , sustituido opcionalmente con R^p , se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El R^1 específico se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-hidroxipropilo, bencilo, 3,4-

15 dimetoxibencilo, metoxycarbonilmetilo, carbamoilmetilo, fenetilo, fenpropilo e hidroxietilo.

Preferiblemente, R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} , o cicloalquilo de C_{3-6} .

Muy preferiblemente, R^2 es hidrógeno o metilo.

20 Se entiende que algunos compuestos referidos en la presente son quirales o tienen centros isoméricos geométricos, por ejemplo los isómeros E y Z. La presente invención abarca todos estos isómeros ópticos, incluyendo estereoisómeros y mezclas racémicas, diasterómeros e isómeros

geométricos, que tienen la actividad que caracteriza los compuestos de esta invención. Además, algunos compuestos aquí referidos pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. Se entiende que esta invención abarca todas estas formas solvatadas y no solvatadas que tienen la actividad que

5 caracteriza los compuestos de esta invención.

También están dentro del alcance de la presente invención los compuestos de acuerdo con la presente que han sido modificados para ser detectables mediante alguna técnica analítica. Los compuestos de la presente invención se pueden marcar con elementos radioactivos, tales como

10 ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu y similares, para usar en imagografía o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Un ejemplo de dichos compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado isotópicamente con ^{18}F , que se puede usar como una sonda en técnicas de detección o imagografía, tales como tomografía de emisión de positrón (PET) y tomografía

15 computada de emisión de un solo fotón (SPECT). Preferiblemente, los compuestos de la presente invención marcados con ^{18}F o ^{11}C se pueden usar como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrón (PET), para estudiar los trastornos mediados por serotonina. Otro ejemplo de tales compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un

20 compuesto marcado con deuterio o tritio, que se puede usar en estudios de cinética de reacción. Los compuestos aquí descritos se pueden hacer reaccionar con reactivos radioactivos funcionalizados apropiados, usando la química convencional para proveer compuestos radiomarcados.

Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, de alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, arilo, heteroarilo de C₂₋₁₀, o heterociclo no aromático de C₂₋₁₀), sales de adición de amino, sales de adición de ácido, ésteres y amidas, que están dentro de un margen razonable de beneficio/riesgo, son farmacológicamente eficaces y adecuadas para hacer contacto con los tejidos de los pacientes, sin mayor toxicidad, irritación ni respuesta alérgica. Las sales de adición representativas de los compuestos de fórmula (I) que exhiben funcionalidad básica incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato. Las sales de adición representativas de los compuestos de fórmula (I) que exhiben funcionalidad ácida son las que forman sales no tóxicas con dichos compuestos. Estas sales pueden incluir cationes de metal alcalino y alcalinotérreo, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, y otros, "Pharmaceutical Salts" *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19, que se incorpora en la presente como referencia.

Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen las derivadas de amoniaco, alquil(C₁₋₆)aminas primarias y dialquil(C₁₋₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen porciones

26
25

de anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas derivan de amoniaco, alquil(C₁₋₃)aminas primarias y dialquil(C₁₋₂)aminas secundarias. Los ésteres farmacéuticamente
5 aceptables representativos de la invención incluyen los ésteres de alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo y fenil-alquilo(C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen los ésteres de metilo.

Los compuestos preferidos que son pirroles fusionados se seleccionan del grupo que consiste de:

10

Ej.	Nombre químico
1	1-Bencil-3-(4-nitro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
2	1-Bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;
3	4-(1-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-fenol;
4	1-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;
5	1-Bencil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;
6	1-Bencil-3-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
7	1-(3-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
8	1-Bencil-3-(3-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
9	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
10	1-(3-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;
11	1-(2-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
12	1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;
13	1-Bencil-3-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;
14	1-(4-Metoxi-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
15	1-(2-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;

15

20

Ej.	Nombre químico	
5	16 1-(2,4-Dicloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	17 1-Bencil-2-metil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	18 1-Bencil-3- <i>p</i> -tolil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	19 1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	20 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	21 1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	22 1-Butil-3- <i>p</i> -tolil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	23 1-Bencil-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	24 1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	25 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
10	26 1-Bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;	
	27 1-Bencil-3-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	28 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;	
	29 1-Bencil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;	
	30 1-(4-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	31 1-Bencil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	32 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;	
	33 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	34 1-Bencil-3-(4-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	35 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
15	36 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;	
	37 3-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]-propan-1-ol;	
	38 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	39 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-piridina;	
	20	40 1-Bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
		41 1,5-Dibencil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina; y
		42 1-Bencil-5-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Los compuestos preferidos que son pirazoles fusionados 1-sustituidos, se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Nombre químico
43	1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
44	1-Bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
45	1-Bencil-3-(2-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
46	1-Bencil-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
47	1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
48	1-Bencil-3-(2,3-difluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
49	1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
50	1-[4-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona;
51	1-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
52	1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
53	3-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
54	4-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
55	1-(4-Cloro-bencil)-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
56	1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
57	1-Bencil-3-fenil-6-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
58	1-Bencil-6-isopropil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
59	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
60	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
61	3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
63	3-(4-Cloro-fenil)-1-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
65	3-(4-Cloro-fenil)-1-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
67	1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
69	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-ciclohexil-etil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
71	3-(4-Cloro-fenil)-1-fenetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
73	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
74	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
75	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
76	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
77	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
5 78	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
79	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-nitro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
80	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
81	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-dimetil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
85	Ester metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanoico;
10 86	Acido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanoico
87	5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentan-1-ol;
88	Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico;
91	Acido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico;
93	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butan-1-ol;
15 96	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
98	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-nitro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
99	4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenilamina;
100	N-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;
101	N,N-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-dimetanosulfonamida;
20 102	1-Bencil-3-p-tolil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
103	3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
104	1-Bencil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
105	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
106	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
107	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
5 108	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
109	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
110	1-(2-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
111	1-But-3-enil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
112	1-(2-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
10 113	1-(4-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
114	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-etil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
115	3-(4-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-il-metil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
116	1-(3-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
117	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
15 118	3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
119	1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
120	3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
121	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
123	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
20 124	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
125	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno
128	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
134	3-(4-Cloro-fenil)-1-prop-2-inil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
135	3-(4-Cloro-fenil)-1-pentafluorofenilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
137	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
5 138	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzonitrilo;
142	3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
144	Ester etílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
145	3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-1-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
147	Ester metílico del ácido [3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-acético;
10 148	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-N-metil-acetamida;
150	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
152	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-dimetil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
154	1-(3,4-Bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
156	3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
15 157	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
158	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-3-metil-fenol;
159	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benceno-1,2-diol;
160	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-fluoro-fenol;
162	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
20 165	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
166	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
167	3-(4-Cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
168	1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
169	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
5 170	Ester metílico del ácido [1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético;
171	2-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-etanol;
172	3-(4-Cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
173	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno;
174	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-1,2,7-triaza-ciclopentacicloocteno;
175	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
10 230	{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenil}-metil-amina;
237	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
239	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
254	3-(4-Cloro-fenil)-1-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
255	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
15 273	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno, sal de citrato;
316	3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
317	3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
319	3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
20 320	Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzoico;
321	3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
322	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-ciclohexil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
323	{2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-etil}-dimetil-amina;

	Ej.	Nombre químico
	324	3-(4-Cloro-fenil)-1-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	325	2-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acetamida;
	326	3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-propionitrilo;
5	332	1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
	333	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
	334	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
	335	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
	336	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno; y
10	337	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

Los compuestos preferidos que son pirazoles fusionados 2-sustituídos se seleccionan del grupo que consiste de:

	Ej.	Nombre químico
15	62	3-(4-Cloro-fenil)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	64	3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	66	3-(4-Cloro-fenil)-2-propil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	68	2-Butil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	70	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-ciclohexil-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	72	3-(4-Cloro-fenil)-2-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	82	Ester metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanoico
20	83	Acido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanoico
	84	5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentan-1-ol;
	89	Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico;

Ej.	Nombre químico
90	Acido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico;
92	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butan-1-ol;
94	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
95	3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
97	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
122	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
126	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
127	2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
129	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,4-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
130	Ester etílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
131	3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
132	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
133	2-Bencil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
136	3-(4-Cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
139	3-(4-Cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
140	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,6-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
141	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
143	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
146	2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
149	3-(4-Cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
151	3-(4-Cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
153	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
155	2-(3,4-Bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
161	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-2-fluoro-fenol;
163	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-3-metil-fenol;
5 164	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-fenol;
176	2,3-Difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
177	2-Ciclohexil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
178	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
179	2-Ciclohexil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
180	2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
10 181	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
182	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
183	2-(1-Etil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
184	2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
185	2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
15 186	2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
187	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
188	2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
189	2-Isopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
190	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
191	2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
20 192	2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
193	2-Etil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
194	2-Etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
195	2-Etil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
196	2-(3-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
197	2-(3-Fluoro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
198	2-(2-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
199	2-Fenil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
200	3-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
201	3-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
202	3-(3-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
203	2-Fenil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
204	2,3-Difenil-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina;
5 205	3-Fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
206	3-(4-Metoxi-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
207	2-(4-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
208	6-Metil-2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
209	2-Isopropil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
210	3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
211	3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
10 212	4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
213	2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
214	2-Etil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
215	2- <i>ter</i> -Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
216	2- <i>ter</i> -Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
217	2-Ciclopentil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
15 218	2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
219	3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
220	2-Ciclopentil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
221	2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
222	2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
20 223	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
224	2-Ciclohexil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
225	2-Ciclohexil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
226	2-Ciclohexil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
227	2-Ciclohexil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
228	4-(2-Ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
5 229	3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
231	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]-piridina;
232	2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
233	2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
234	2-ter-Butil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
235	2-ter-Butil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
236	2-Ciclopentil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
10 238	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
240	2-ter-Butil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
241	3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
242	2-Isopropil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
243	2-Isopropil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
15 244	2-Isopropil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
245	3-(4-ter-Butil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
246	2-Isopropil-3-m-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
247	2-Isopropil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
248	3-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
249	2-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
250	2-Isopropil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
20 251	3-(2-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
252	1-[4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona;
253	2-Isopropil-3-(4-nitro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
256	2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
257	2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
258	4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;

42
37

Ej.	Nombre químico
259	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
260	3-(4-Fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
261	2-Etil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
262	2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
5 263	2-Etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
264	2-Etil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
265	3-(2-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
266	2-Etil-3-(2-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
267	3-(2,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
268	[4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-dimetil-amina;
10 269	6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
270	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-(3-fenil-propil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
271	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
272	Ester ter-butílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico;
274	3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
15 275	3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
276	2-Ciclobutil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
277	2-Ciclobutil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
278	2-Ciclobutil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
279	2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
280	4-(2-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo
20 281	2-Ciclopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
282	2-Ciclopropil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
283	2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
284	2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
285	2-Ciclopropil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

Ej.	Nombre químico
286	4-(2-Ciclopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
287	6-Bencil-2-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridina;
288	2-Isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina;
289	6-Bencil-2-isopropil-3-tiofen-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridina;
290	6-Bencil-2-isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridina.
291	6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina;
292	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridina;
293	2-Isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina;
294	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
295	2-Ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
296	2-Isopropil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
297	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
298	2-sec-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
299	2-sec-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
300	2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
301	2-sec-Butil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
302	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
303	4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzamida;
304	2-Isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
305	6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
306	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
307	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
308	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

39

	Ej.	Nombre químico
	309	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	310	2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	311	2-Isopropil-7-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
5	312	2-Isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	313	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	314	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	315	2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	318	3-(4-Cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	327	3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-propionitrilo;
10	328	3-(4-Cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	329	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclooctil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	330	3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	331	2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol; y
	338	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,7-dimetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

15

En otra modalidad de la presente invención, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste de:

	Ej.	Nombre químico
	59	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
20	74	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	75	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	76	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
	103	3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

48
40

5

Ej.	Nombre químico
104	1-Bencil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
108	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
160	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-fluoro-fenol;
165	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
166	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
214	2-Etil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
257	2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; y
273	1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno, sal de citrato.

10

En otra modalidad de la presente invención, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste de:

15

Ej.	Nombre químico
131	3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
133	2-Bencil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
177	2-Ciclohexil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
178	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
181	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
182	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
183	2-(1-Etil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
184	2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
186	2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
191	2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
215	2-ter-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
216	2-ter-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

20

41

5

10

15

Ej.	Nombre químico
217	2-Ciclopentil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
218	2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
220	2-Ciclopentil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
236	2-Ciclopentil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
238	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
241	3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
242	2-Isopropil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
277	2-Ciclobutil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
278	2-Ciclobutil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
279	2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
284	2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
300	2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
302	2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
306	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; y
310	2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

En otra modalidad de la presente invención, los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste de:

20

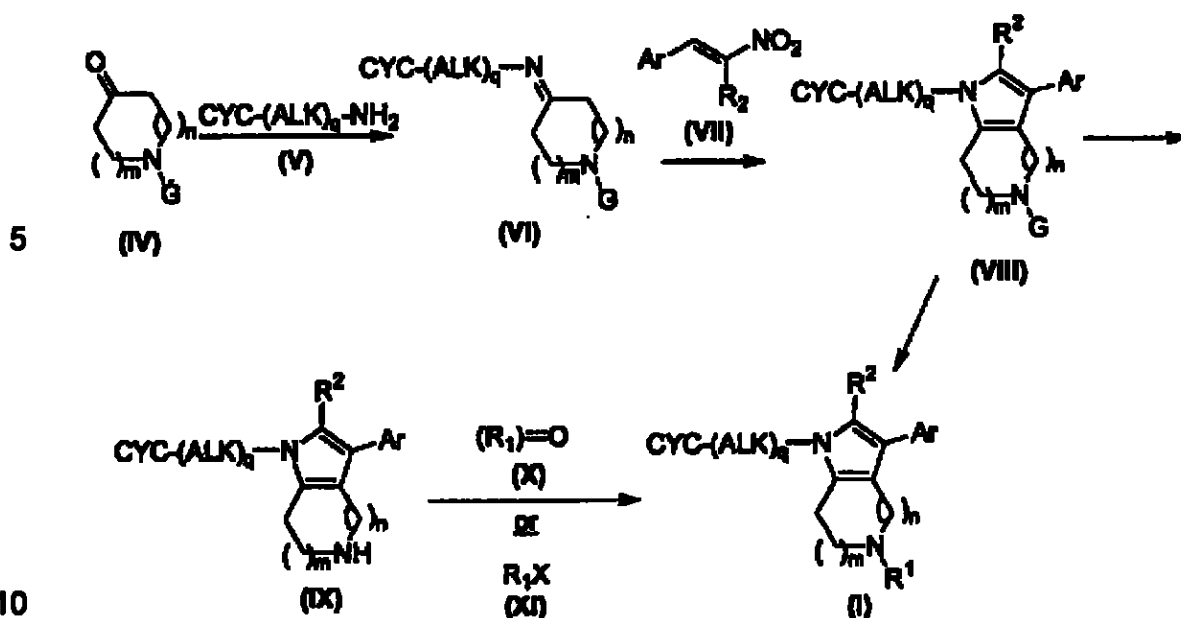
Ej.	Nombre químico
47	1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
64	3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
118	3-(4-Clorofenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
180	2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
190	3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
192	2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

45
42

Ej.	Nombre químico
209	2-Isopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
210	3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
211	3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
212	4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
5 213	2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
232	2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
233	2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
284	2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
300	2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; y
315	2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

- 10 Las características y ventajas de la invención son evidentes para una persona con conocimientos medios en la materia. En base a esta exposición, que incluye la breve descripción, los antecedentes, la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones, el experto en la materia será capaz de hacer modificaciones y adaptaciones a varias condiciones y usos.
- 15 Las publicaciones aquí descritas se incorporan como referencia en su totalidad.

Los compuestos heterocíclicos fusionados de las fórmulas (I), (II) y (III) se pueden preparar mediante varios esquemas de reacción. El acceso a los compuestos de fórmula (I) se describe en el esquema 1. La preparación de los compuestos de fórmula (II) se describe en los esquemas 2, 3, 5 y 6. La síntesis de los compuestos de fórmula (III) se muestra en los esquemas 3 y 4. Los expertos en la materia reconocerán que algunos compuestos se producen más ventajosamente mediante un esquema en comparación con otro.

Esquema 1

Haciendo referencia al esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV). La porción amino de los compuestos de fórmula (IV) se puede proteger adecuadamente, como se muestra con el sustituyente G, como una alquil o bencil amina, amida, carbamato u otros grupos como los que se describen en "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3ª ed; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999 (G es -alquilo de C₁₋₆, -COO-alquilo de C₁₋₆, -(C=O)alquilo de C₁₋₆, o bencilo no sustituido o sustituido con -O-alquilo de C₁₋₆ o -alquilo de C₁₋₆). Un grupo protector preferido sería el grupo t-butilcarbamato (Boc). El grupo funcional carbonilo del compuesto (IV) se puede tratar con una amina primaria de tipo (V), en un disolvente adecuado como THF, tolueno, benceno, metanol o etanol, a temperaturas entre 20 y 110 °C, con remoción de agua por medio de un aparato de Dean-Stark o agregando un agente deshidratante

como SiO_2 , MgSO_4 , CuSO_4 , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ o tamices moleculares de 4 Å, para formar las iminas correspondientes de tipo (VI). Los disolventes preferidos son tolueno y etanol y los agentes deshidratantes preferidos son SiO_2 y tamices moleculares de 4 Å. El experto en la materia reconocerá que las

5 iminas de tipo (VI) pueden existir en más de una forma tautomérica. Entonces los compuestos de tipo (VI) se pueden tratar con una nitroolefina de tipo (VII) para dar los compuestos de pirrol de fórmula (VIII). El experto en la materia reconocerá que las iminas de fórmula (VI), que existen como más de un tautómero de enamina, producirían regioisómeros por tratamiento con una

10 nitroolefina de tipo (VII), dependiendo de la estructura del compuesto de fórmula (IV). El grupo protector sobre el nitrógeno se puede remover usando los métodos aceptados generalmente o, dependiendo del tipo de grupo implicado, se puede convertir directamente en un compuesto de fórmula (I). Más específicamente, un grupo como t-butil-carbamato se puede remover con

15 un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares, en un disolvente como CH_2Cl_2 , etanol o metanol, para producir los compuestos de fórmula (IX). En general, se reconocerá que los compuestos de fórmula (IX) representan un subconjunto de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es igual a H. Los compuestos de fórmula (IX) y (I) se pueden convertir en sus

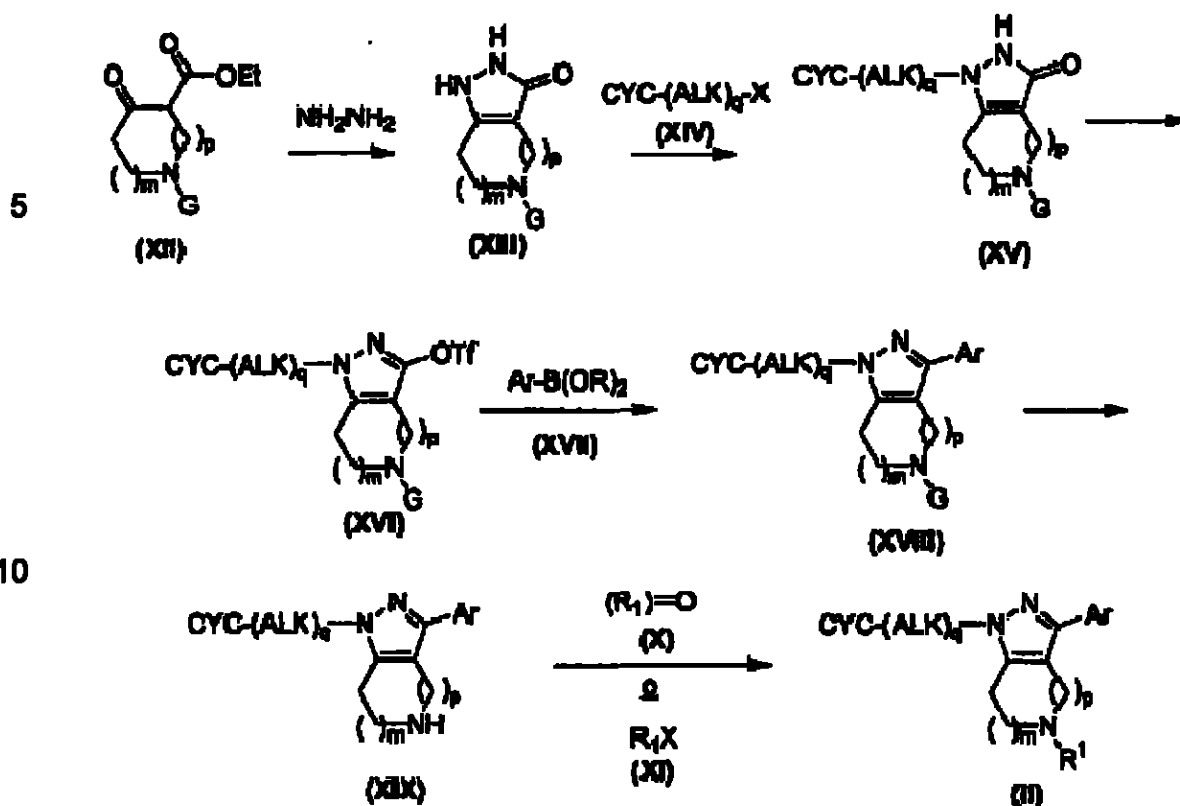
20 sales correspondientes usando los métodos conocidos.

Los compuestos tales como (I) se pueden preparar a partir de compuestos de tipo (IX) usando métodos sintéticos convencionales, tales como alquilación o aminación reductiva. De esta manera, el tratamiento de

los compuestos de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) que contiene un grupo carbonilo, en presencia de un reductor como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador en un disolvente como CH_2Cl_2 , DCE, THF, etanol, metanol o similar, producirá los

5 compuestos de fórmula (I). El experto en la materia reconocerá que puede ser necesaria la adición de ácido para reducir el pH de la mezcla de reacción a menos de 7. Ejemplos de los ácidos pueden incluir AcOH , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares. Además, los compuestos como (IX) se pueden tratar con un agente alquilante de tipo (XI). Por ejemplo, el

10 tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato de alquilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs, o similares) en un disolvente como DMF, DMA, THF o etanol, y en presencia de una base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , producirá los compuestos de fórmula (I).

Esquema 2

15 Haciendo referencia al esquema 2, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XII). Como en el esquema 1, la porción amino de los compuestos de fórmula (XII) se puede proteger adecuadamente, como se muestra con el sustituyente G, como una alquil o bencil amina, amida, carbamato u otros grupos como los que se describen en "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3ª ed; T. W. Greene y

20 P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Un grupo protector preferido sería el grupo t-butil-carbamato (Boc). La condensación de hidrazina con los compuestos de fórmula (XII) en un disolvente como metanol, etanol,

isopropanol o alcohol t-butilico, a temperaturas de 20 a 80 °C, formará los compuestos de tipo (XIII). El experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula (XIII) pueden existir en más de una forma de resonancia. Más específicamente, los compuestos de fórmula (XIII) son

5 tautoméricos con los 3-hidroxipirazoles correspondientes. Compuestos tales como (XIII) se pueden tratar con un agente alquilante como el de fórmula (XIV), para producir los compuestos de tipo (XV). Por ejemplo, el tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato de alquilo o bencilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs, o similares), en DMF, DMA, THF o etanol, en

10 presencia de base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH, ter-butóxido de potasio, o Cs_2CO_3 , producirá los compuestos de fórmula (XV). El experto en la materia reconocerá que la alquilación de los compuestos de fórmula (XIII) puede originar regioisómeros. Los compuestos de tipo (XV) se pueden convertir en un precursor por medio de reacciones de acoplamiento cruzado

15 catalizadas por metal de transición, tales como las reacciones de Stille, Suzuki, Negishi u otras de estas reacciones de acoplamiento conocidas. Por ejemplo, el tratamiento con POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 o POBr_3 puede producir los 3-halopirazoles correspondientes. Un método preferido incluirla un tratamiento con un agente de triflación, tal como anhídrido

20 trifluorometanosulfónico o N-feniltrifluorometanosulfonimida en DCE, CH_2Cl_2 , THF o similares, en presencia de una base como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, para proveer pirazol triflatos de fórmula (XVI). El tratamiento de los triflatos de fórmula (XVI) con un compuesto de organoboro

de fórmula (XVII), en presencia de un catalizador como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{P}o\text{-tol}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ en un disolvente como THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME, tolueno, tolueno/etanol, o mezclas de tolueno/ H_2O , en presencia de una base como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ,
5 K_3PO_4 , KF, CsF, KOAc o similares, producirá los compuestos de fórmula (XVIII). Los catalizadores preferidos son $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, con o sin aditivos tales como dppf y Bu_4NBr catalítico. Los disolventes preferidos incluyen THF, 1,4-dioxano, tolueno y mezclas de tolueno/ H_2O , siendo las bases preferidas Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y K_3PO_4 . El grupo protector sobre
10 el nitrógeno de los compuestos de fórmula (XVIII) se puede remover usando los métodos aceptados generalmente, que el experto en la materia reconocerá. Más específicamente, un grupo como t-butil-carbamato puede ser removido con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares, en un disolvente como CH_2Cl_2 , etanol o metanol, para producir los
15 compuestos de fórmula (XIX). Los compuestos de fórmula (XIX) o (II) se pueden convertir en sus sales correspondientes usando los métodos conocidos. Por ejemplo, las aminas de fórmula (XIX) se pueden tratar con ácido cítrico en un disolvente como metanol, para proveer la sal de citrato correspondiente. En general, se reconocerá que los compuestos de fórmula
20 (XIX) representan un subconjunto de los compuestos de fórmula (II) en donde R^1 es igual a H.

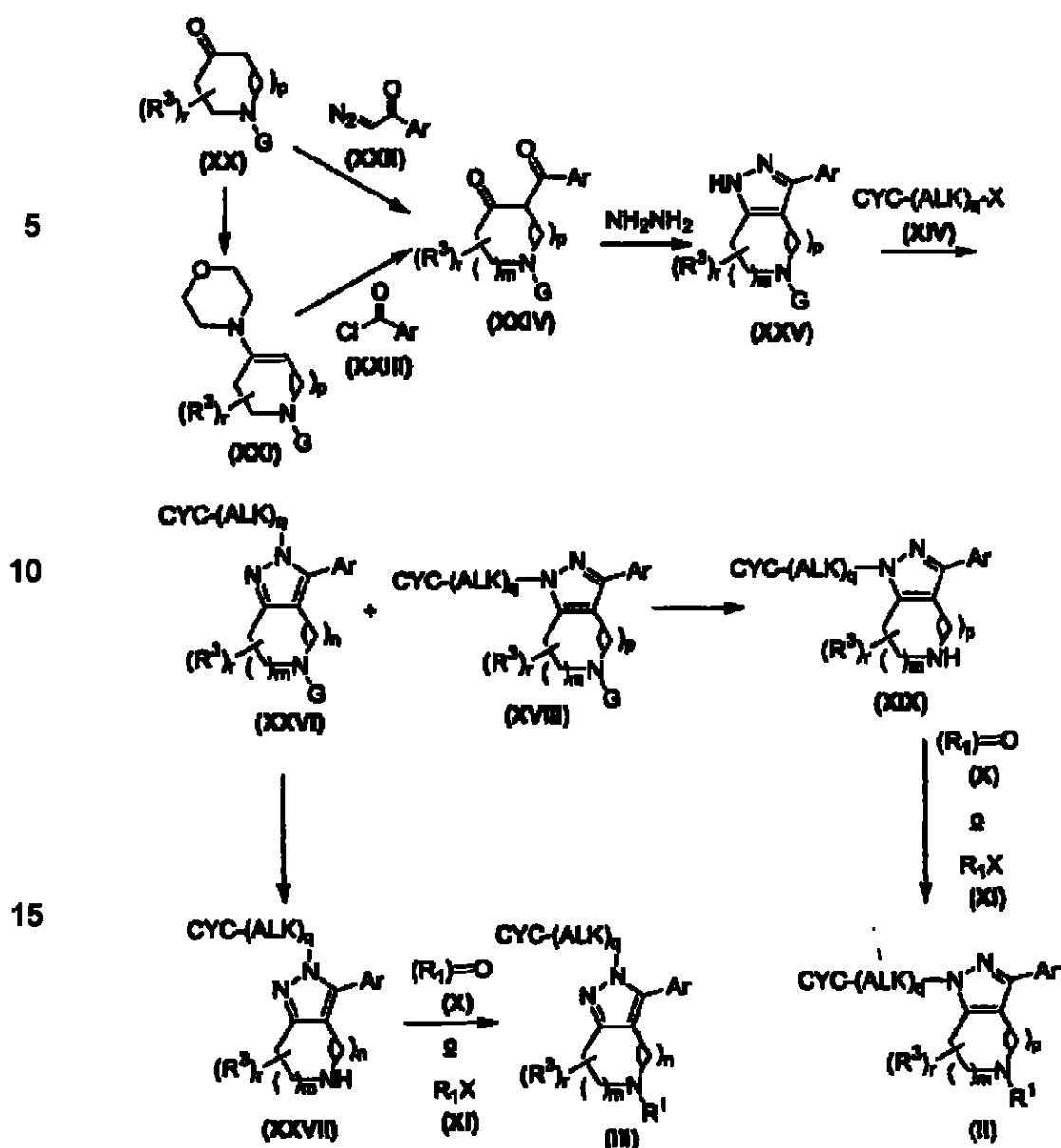
Los compuestos tales como (II) se pueden preparar de los compuestos de tipo (XIX) usando los métodos sintéticos convencionales tales

como alquilación o aminación reductiva. De esta manera, el tratamiento de los compuestos de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (X) que contiene un grupo carbonilo en presencia de un reductor tal como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador

5 en un disolvente como CH_2Cl_2 , DCE, THF, etanol, metanol o similar producirá los compuestos de fórmula (II). El experto en la materia reconocerá que puede ser necesaria la adición de ácido para reducir el pH de la mezcla de reacción a menos de 7. Ejemplos de los ácidos pueden incluir AcOH , $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares. Además, los

10 compuestos tales como (XIX) se pueden tratar con un agente alquilante de tipo (XI). Por ejemplo, el tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato de alquilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs, o similares) en un disolvente como DMF, DMA, THF o etanol, y en presencia de una base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , producirá los compuestos de

15 fórmula (II).

Esquema 3

Haciendo referencia al esquema 3, los compuestos de las fórmulas (II), (III), (XXVII) y (XXVIII) se pueden preparar como se describe. La porción amino de los compuestos de fórmula (XX) se puede proteger adecuadamente, como se muestra con el sustituyente G, como una alquil o

bencil amina, amida, carbamato, u otros grupos como los que se describen en "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3^a ed; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Un grupo protector preferido sería el grupo t-butilcarbamato (Boc). El grupo funcional carbonilo del compuesto (XX) se

5 puede tratar con una amina secundaria saturada, tal como morfolina, en un disolvente adecuado como tolueno o benceno, a temperaturas de entre 20 y 110 °C, con remoción de agua por medio de un aparato de Dean-Stark, con o sin un catalizador ácido tal como TsOH, para producir las enaminas correspondientes de tipo (XXI). El experto en la materia reconocerá que las

10 enaminas de tipo (XXI) pueden existir como más de un regioisómero de enamina, dependiendo de la estructura del compuesto de fórmula (XX). El tratamiento de las enaminas (XXI) con un cloruro de benzoilo producirá los compuestos de dicetona de fórmula (XXIV). Adicionalmente, el grupo funcional carbonilo del compuesto (XX) se puede tratar con una diazocetona

15 en presencia de un ácido de Lewis, tal como BF₃, para producir directamente los compuestos de dicetona (XXIV). La condensación de hidrazina con los compuestos de fórmula (XXIV) en un disolvente como metanol, etanol, isopropanol, o alcohol t-butílico, a temperaturas de 20 a 80 °C, formará compuestos de pirazol de tipo (XXV). Los compuestos tales como (XXV) se

20 pueden tratar con un agente alquilante de fórmula (XIV). Por ejemplo, el tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, o tosilato de alquilo o bencilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs, o similares) en DMF, DMA, THF o etanol, en presencia de una base como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaH, ter-butóxido

de potasio, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , producirá una mezcla de compuestos de fórmula (XXVI) y (XVIII). El experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula (XXVI) y (XVIII) de una mezcla se pueden separar mediante técnicas de cromatografía o cristalización. El grupo protector sobre el nitrógeno se
5 puede remover usando los métodos generalmente aceptados que el experto reconocerá. Mas específicamente, un grupo tal como t-butilcarbamato se puede remover de los compuestos de fórmula (XXVI) y (XVIII) con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares, en un disolvente como CH_2Cl_2 , etanol o metanol, para producir los compuestos de fórmula
10 (XXVII) y (XIX), respectivamente. Los compuestos de fórmula (XXVII), (XIX), (II), o (III), se pueden convertir en sus sales correspondientes usando los métodos conocidos. Generalmente se reconocerá que los compuestos de fórmula (XXVII) y (XIX) representan subconjuntos de compuestos de fórmula (III) y (II), respectivamente, en donde R^1 es igual a H.

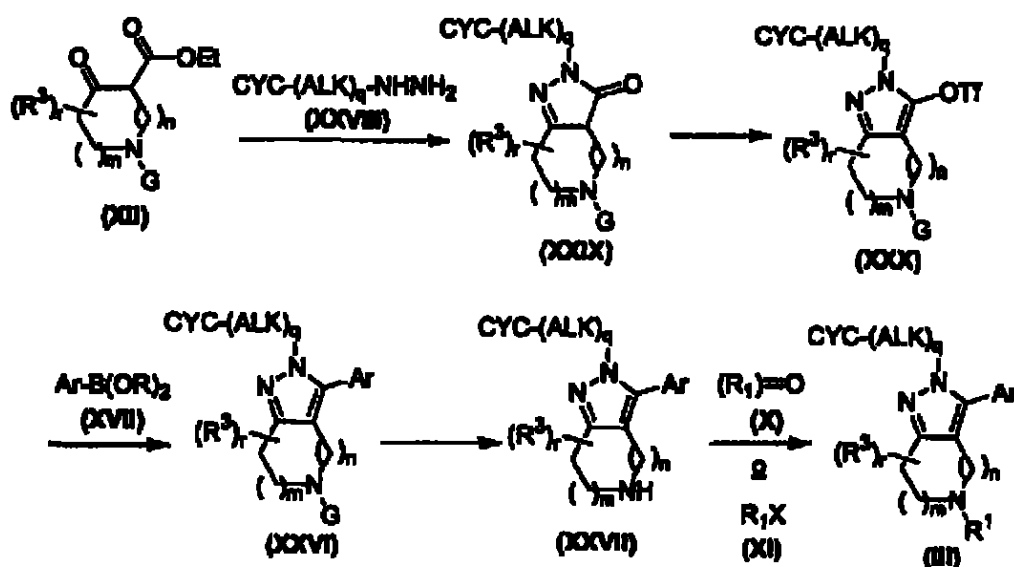
15 Los compuestos tales como (II) y (III) se pueden preparar de los compuestos de fórmula (XIX) y (XXVII), respectivamente, usando los métodos sintéticos convencionales, tales como alquilación o aminación reductiva. De esta manera, el tratamiento de los compuestos de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (X) que contiene un grupo carbonilo, en presencia de
20 un reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ o hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador, en un disolvente como CH_2Cl_2 , DCE, THF, etanol, metanol o similar, producirá los compuestos de fórmula (II). El experto en la materia reconocerá que puede ser necesaria la adición de ácido para reducir

el pH de la mezcla de reacción a menos de 7. Ejemplos de los ácidos pueden incluir AcOH, $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares. Además, compuestos tales como (XIX) se pueden tratar con un agente alquilante de tipo (XI). Por ejemplo, el tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato de alquilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs, o similares) en un disolvente tal como DMF, DMA, THF o etanol, en presencia de una base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , dará los compuestos de fórmula (II).

10

Esquema 4

15



20

Haciendo referencia al esquema 4, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar como se muestra. La porción amino de los compuestos de fórmula (XII) se puede proteger adecuadamente, como se muestra con el sustituyente G, como una alquil o bencil amina, amida,

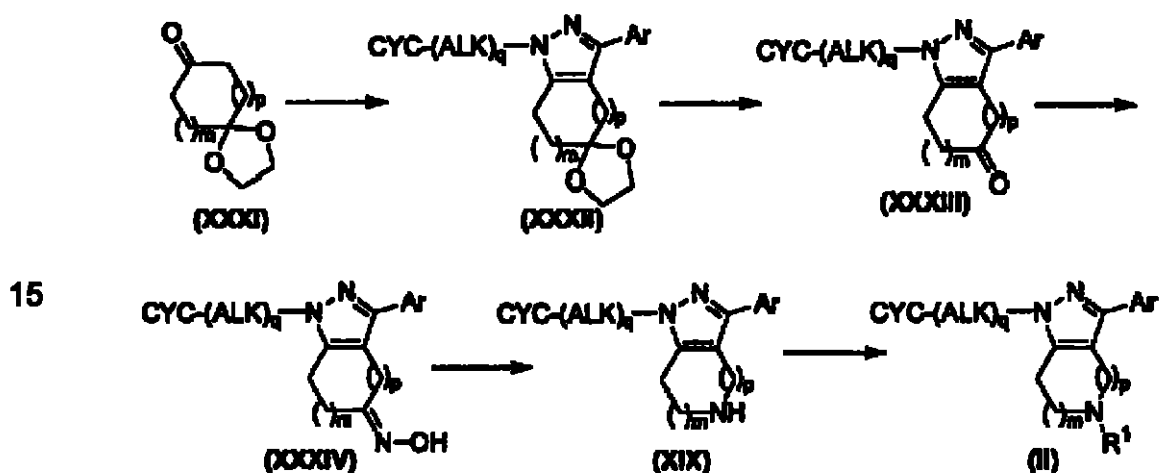
carbamato u otros grupos como los que se describen en "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3ª ed.; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. La condensación de una alquil o aril hidrazina de tipo (XXVIII) o la sal de la misma, con los compuestos de fórmula (XII) en un disolvente como metanol, etanol, isopropanol, o alcohol t-butilico, a temperaturas de 20 a 80 °C, con o sin una base como NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, trietilamina o diisopropiletilamina, producirá los compuestos de fórmula (XXIX). Los disolventes preferidos son etanol y alcohol t-butilico, siendo las bases preferidas trietilamina y diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula (XXIX) se pueden convertir en un precursor por medio de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición, tales como las reacciones de Stille, Suzuki, Negishi, u otras reacciones de acoplamiento conocidas. Por ejemplo, el tratamiento con POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ o POBr₃ puede producir los 3-halopirazoles correspondientes. Un método preferido incluiría el tratamiento con un agente de triflación, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico o N-feniltrifluorometanosulfonimida en DCE, CH₂Cl₂, THF, o similares, en presencia de una base como piridina, trietilamina, o diisopropiletilamina, para proveer los triflatos de pirazol de fórmula (XXX). El tratamiento de los triflatos de fórmula (XXX) con un compuesto de organoboro de fórmula (XVII), en presencia de un catalizador como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(Po-tol₃)₂, PdCl₂(dppe) o PdCl₂(dppf), en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME, tolueno, mezclas tolueno/etanol, o tolueno/H₂O, en presencia de una base como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃,

K₃PO₄, KF, CsF, KOAc, o similares, producirá los compuestos de fórmula (XXVI). Los catalizadores preferidos son Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂(dppf), con o sin aditivos tales como dppf y Bu₄NBr catalítico. Los disolventes preferidos son THF, 1,4-dioxano, tolueno y mezclas de tolueno/H₂O, siendo las bases preferidas Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y K₃PO₄. El grupo protector sobre el nitrógeno de los compuestos de fórmula (XXVI) se puede remover usando los métodos generalmente aceptados que el experto reconocerá. Más específicamente, un grupo tal como t-butilcarbamato se puede remover con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares, en un disolvente como CH₂Cl₂, etanol o metanol, para producir los compuestos de fórmula (XXVII). Los compuestos de fórmula (XXVII) o (III) se pueden convertir en sus sales correspondientes usando los métodos conocidos. Se reconocerá generalmente que los compuestos de fórmula (XXVII) representan un subconjunto de compuestos de fórmula (III) en donde R¹ es igual H.

Los compuestos tales como (III) se pueden preparar de los compuestos de tipo (XXVII) usando los métodos sintéticos convencionales, tales como alquilación o aminación reductiva. De esta manera, el tratamiento de los compuestos de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (X) que contiene un grupo carbonilo, en presencia de un reductor tal como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ o hidrógeno gaseoso, y en presencia de un catalizador en un disolvente como CH₂Cl₂, DCE, THF, etanol, metanol o similar, producirá los compuestos de fórmula (III). El experto en la materia reconocerá que puede ser necesaria la adición de ácido para reducir el pH de

la mezcla de reacción a menos de 7. Ejemplos de los ácidos pueden incluir AcOH, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico y similares. Además, los compuestos tales como (XXVII) se pueden tratar con un agente alquilante de tipo (XI). Por ejemplo, el tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato de alquilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs, o similares) en un disolvente como DMF, DMA, THF o etanol, en presencia de una base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , producirá los compuestos de fórmula (III).

10

Esquema 5

Haciendo referencia al esquema 5, en una modalidad alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de una cetona de fórmula (XXXI). Una cetona de fórmula (XXXI) se puede convertir en el pirazol de fórmula (XXXII), de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 3 para la conversión de un compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de

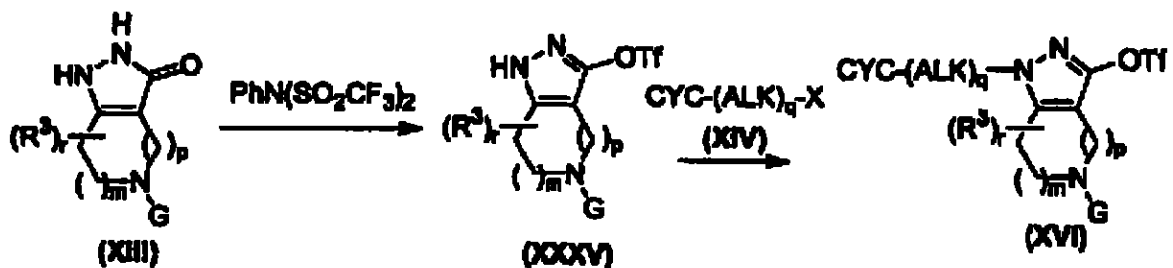
fórmula (XVIII). Un compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar de un compuesto de fórmula (XXXII) por tratamiento con un ácido acuoso. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XXXII) con HCl en THF acuoso a temperatura elevada, producirá los compuestos de fórmula (XXXIII).

- 5 Una cetona de fórmula (XXXIII) se puede convertir en una oxima de fórmula (XXXIV) por tratamiento con hidroxilamina, de preferencia por tratamiento con hidroxilamina en piridina. Los compuestos de fórmula (XXXIV) pueden existir como un isómero individual o una mezcla de estereoisómeros. El tratamiento de una oxima de fórmula (XXXIV) con un agente reductor hidruro puede producir los compuestos de fórmula (XIX). En una modalidad preferida, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio en CH_2Cl_2 . La conversión de los compuestos de fórmula (XIX) en los compuestos de fórmula (II) se puede efectuar usando los métodos descritos en el esquema 3.

15

Esquema 6

20



Haciendo referencia al esquema 6, en una modalidad alternativa, los compuestos de fórmula (XIX) también se pueden preparar como se muestra. La porción amino de los compuestos de fórmula (XIII) se puede

proteger adecuadamente, como se muestra con el sustituyente G, como una alquil o bencil amina, amida, carbamato u otros grupos como los que se describen en "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3ª ed; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Preferiblemente, la secuencia mostrada en el esquema 6 se puede emplear para los compuestos en donde $p=1$, $m=2$, y $G=$ t-butilcarbamoilo. El tratamiento de los pirazoles de fórmula (XIII) con un agente de triflación como N-feniltrifluorometanosulfonimida o anhídrido trifluorometanosulfónico en piridina u otra base de amina no nucleofílica, da los triflatos de pirazol de fórmula (XXXV). Los compuestos tales como (XXXV) se pueden tratar con un agente alquilante de fórmula (XIV). Por ejemplo, el tratamiento con un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, o tosilato de alquilo o bencilo (en donde X es Cl, Br, I, OMs, OTs o similares) en DMF; DMA; THF, o etanol, en presencia de una base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , o ter-butóxido de potasio, producirá los compuestos de fórmula (XVI). Preferiblemente, la alquilación se efectúa usando agentes alquilantes tales como bromuro de bencilo, en presencia de una base adecuada como ter-butóxido de potasio. Los pirazoles de fórmula (XVI) se pueden llevar a un siguiente paso, como se describe en el esquema 2 para proveer los compuestos de fórmula (XIX) y (II).

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de serotonina, y como tales, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por serotonina. Particularmente, los compuestos se pueden usar en el tratamiento o prevención de trastornos de SNC, tales como

trastornos del sueño, depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos sicóticos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del estado de ánimo, estrés postraumático y otros trastornos relacionados con el estrés, migraña, dolor, trastornos de la alimentación, obesidad, disfunción sexual, alteración metabólica, desequilibrio hormonal, abuso de alcohol, trastornos de adicción, náusea, inflamación, hipertensión mediada centralmente, alteraciones del sueño/vigilia, intervalo del jet y anomalías del ritmo circadiano. Los compuestos también se pueden usar en el tratamiento y prevención de hipotensión, trastornos vasculares periféricos, choque cardiovascular, trastornos renales, motilidad gástrica, diarrea, colon espástico, trastornos de intestino irritable, isquemias, choque séptico, incontinencia urinaria y otros trastornos relacionados con el sistema gastrointestinal y vascular. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de una variedad de trastornos oculares que incluyen glaucoma, neuritis óptica, retinopatía diabética, edema retinal y degeneración macular relacionada con la edad.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de 5-HT₇ y muchos son antagonistas de 5-HT₇. Como tales, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por 5-HT₇. Cuando los compuestos poseen actividad antagonista sustancial de 5-HT₇, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de depresión/ansiedad, alteraciones del sueño/vigilia, intervalo del jet, migraña, incontinencia urinaria, motilidad gástrica y trastornos de intestino irritable.

Muchos de los compuestos de la presente invención son moduladores de 5-HT₂, y muchos son antagonistas de 5-HT₂. Como tales, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones mediadas por 5-HT₂. Cuando los compuestos poseen actividad antagonista

5 sustancial de 5-HT₂, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos sicóticos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del estado de ánimo, trastornos de estrés postraumático, trastornos del sueño, disfunción sexual, trastornos de la

10 alimentación, migraña, trastornos de adicción y trastornos vasculares periféricos.

Se anticipa que los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral, que incluye administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica, e inhalación. Para

15 administración oral, los compuestos de la invención se darán generalmente en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución o suspensión acuosa. Las tabletas para uso oral incluyen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes

20 edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservadores. Los diluentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa. El almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y

gelatina. El agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención se darán generalmente en soluciones o suspensiones estériles acuosas amortiguadas a un pH e isotonicidad adecuada. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión, tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente de mojado como lecitina. Los conservadores adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

Las dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden ser determinadas con los métodos convencionales. La dosificación específica requerida para cualquier paciente en particular dependerá de varios factores que incluyen la severidad de la condición tratada, la vía de administración y el peso del paciente. Sin embargo, en general, se anticipa que la dosis diaria (ya sea administrada como una dosis única o como dosis

divididas), estará en la escala de 0.01 a 1000 mg por día, mas usualmente de 1 a 500 mg por día, y más usualmente de 10 a 200 mg por día. Expresada como dosificación por peso corporal unitario, se espera que una dosis típica sea de entre 0.0001 mg/kg y 15 mg/kg, en especial entre 0.01 mg/kg y 7 mg/kg, y muy especialmente entre 0.15 mg/kg y 2.5 mg/kg.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar la invención.

10 Estos ejemplos no limitan la invención. Unicamente sugieren un método para practicar la invención. Los expertos en la materia pueden encontrar otros métodos para practicar la invención que son obvios para ellos. Sin embargo, tales métodos se consideran dentro del alcance de esta invención.

15 **Protocolo para la HPLC preparativa de fase inversa**

Gilson®

Columna: YMC-Pack ODS-A, 5 µm, 75 x 30 mm

Velocidad de flujo: 25 mL/min

Detección: λ=220 y 254 nm

20 **Gradiente (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0.05%)**

1) 0.0 min 15% acetonitrilo/85% agua

2) 20.0 min 99% acetonitrilo/1% agua

Protocolo para la HPLC (fase inversa)**Método A:****Hewlett Packard Serie 1100****Columna: Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 µm, 4.6 x 250 mm****5 Velocidad de flujo: 1 mL/min****Detección: λ=220 y 254 nm****Gradiente (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0.05%)****1) 0.0 min 1% acetonitrilo/99% agua****2) 20.0 min 99% acetonitrilo/1% agua****10 Método B:****Hewlett Packard HPLC****Columna: Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4.6 x 150****mm****Velocidad de flujo: 1 mL/min****15 Detección: λ=220 y 254 nm****Gradiente (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0.05%)****1) 0.0 min 1% acetonitrilo/99% agua****2) 8.0 min 99% acetonitrilo/1% agua****3) 12.0 min 99% acetonitrilo/ 1% agua****20 Protocolo para SFC preparativa****Thar Technologies®****Columna: Chiralcel AD, 10 µm, 250 x 20 mm****Velocidad de flujo: 37 g/min**

Detección: $\lambda=220$ y 254 nm

Fase móvil: IPA isocrático 30% /CO₂ 70%

Presión: 150 bar

Temperatura: 35 °C

5 Protocolo para SFC analítica

Jasco®

Columna: Chiralcel AD, 10 μ m, 250 x 4.6 mm

Velocidad de flujo: 1 g/min

Detección: $\lambda=220$ y 254 nm

10 Fase móvil: IPA isocrático 30% /CO₂ 70%

Presión: 150 bar

Temperatura: 35 °C

Se obtuvieron espectros de masa en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización de electroaspersión (ESI) en modo positivo o negativo según se indica.

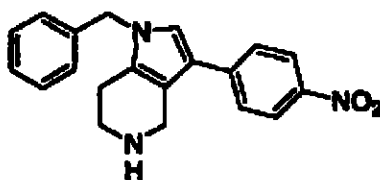
Se hicieron cromatografías en capa delgada usando placas precubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de 2.5 x 7.5 cm, 250 μ m, o 5.0 cm x 10.0 cm, 250 μ m, de Merck. Se hicieron cromatografías en capa delgada preparativas usando placas precubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de 20 cm x 20 cm, 0.5 mm, con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm, de EM Science.

Se obtuvieron espectros de RMN en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz), o DPX600 (600 MHz). El formato de los siguientes datos de RMN ¹H es: desplazamiento químico en

ppm debajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

Ejemplo 1

5



1-Bencil-3-(4-nitro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina

10

Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 1-bencil-3-(4-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrololo[3,2-c]piridin-5-carboxílico: A una solución agitada de éster *ter*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0.69 g) en tolueno (5 mL), se le agregaron 378 μ L de bencilamina. La mezcla se agitó durante 10 min y después se le agregaron 0.70 g de gel de sílice (SiO_2). Después de
15 agitar a t.a. durante 8 h, se le agregaron 0.77 g de 1-nitro-4-(2-nitro-vinil)-benceno en tolueno (5 mL) y la mezcla se agitó durante 14 h a t.a. La mezcla se filtró entonces a través de tierra diatomea y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc 8 a 20% /hexano) produjo 0.48 g del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$,
20 433.20; encontrada, m/z 434.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

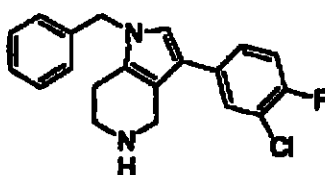
Paso B: A una solución agitada de 0.20 g del compuesto anterior en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1 (6 mL), se le agregaron 1.9 mL de HCl 1.0 M en Et_2O . Después de agitar durante 12 h a t.a. se formó un sólido

blanco que se recogió por filtración, para producir 0.11 g del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}N_3O_2$, 333.15; encontrado, m/z 334.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8.26-8.21 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 1 Hz), 7.20 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.53 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

Los ejemplos 2-25 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con las modificaciones indicadas.

10

Ejemplo 2

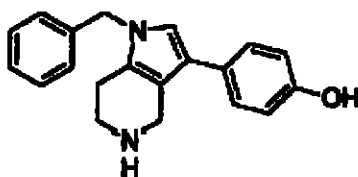


1-Bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina

15

El compuesto del título (0.18 g) se preparó de 0.54 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 293 μL de bencilamina y 0.62 g de 2-cloro-1-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}ClFN_2$, 340.11; encontrada, m/z 341.1 $[M+H]^+$, 343.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.43 (m, 1H), 7.36-7.16 (m, 8H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

20

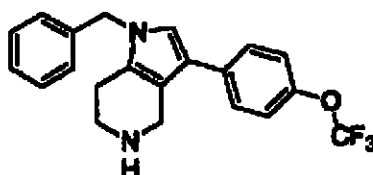
Ejemplo 3

5 **4-(1-Bencil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirolo[3,2-c]piridin-3-il)-fenol**

El compuesto del título (0.09 g) se preparó de 1.22 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 856 µL de bencilamina y 1.29 g de 4-(2-nitro-vinil)-fenol, que se añadió en EtOH (12 mL). MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₀N₂O, 304.16; encontrada, *m/z* 305.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.49 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

10

15

Ejemplo 4

20 **1-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirolo[3,2-c]piridina**

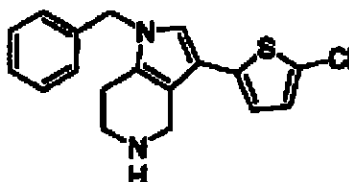
El compuesto del título (0.28 g) se preparó de 0.50 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 274 µL de bencilamina y 0.59 g de 1-trifluorometoxi-4-(2-nitro-vinil)-benceno, usando CH₂Cl₂ como disolvente.

24
68

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{19}F_3N_2O$, 372.14; encontrada, m/z 373.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.19-7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.51 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

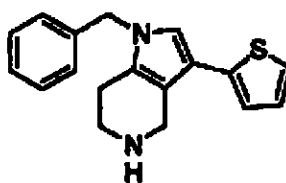
5

Ejemplo 5



10 1-Bencil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (82.3 mg) se preparó de 0.56 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 300 μ L de bencilamina y 0.53 g de 2-cloro-5-(2-nitro-vinil)-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{17}ClN_2S$, 328.08; encontrada, m/z 329.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.48 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

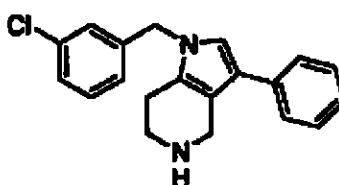
Ejemplo 6

5 **1-Bencil-3-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (136.8 mg) se preparó de 0.53 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 300 µL de bencilamina y 0.41 g de 2-(2-nitro-vinil)-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para

10 $C_{18}H_{18}N_2S$, 294.12; encontrada, m/z 295.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=5.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=5.2$, 3.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=3.6$, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

15

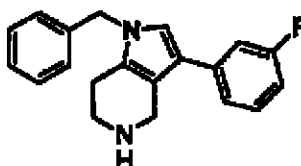
Ejemplo 7

20 **1-(3-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (159.0 mg) se preparó de 0.55 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 334 µL de 3-

clorobencilamina y 0.40 g de (2-nitro-vinil)-benceno, y sin SiO₂. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉ClN₂, 322.12; encontrada, *m/z* 323.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.32 (m, 5H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.52 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

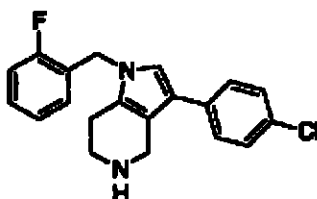
Elemplo 8



10

1-Bencil-3-(3-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (282.6 mg) se preparó de 0.61 g de éster *ter*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 330 µL de bencilamina y 0.50 g de (2-nitro-vinil)-3-fluorobenceno, usando EtOH como disolvente y sin SiO₂. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉FN₂, 306.15; encontrada, *m/z* 307.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.32 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

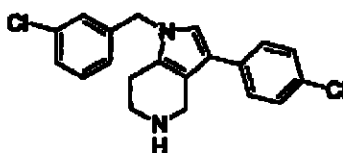
Ejemplo 9

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (129.2 mg) se preparó de 0.49 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 286 μL de 2-fluorobencilamina y 0.46 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenceno, reemplazando

10 SiO_2 con tamices moleculares de 4Å machacados. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2$, 340.11; encontrada, m/z 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.30 (m, 5H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.35-4.34 (m, 2H), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

15

Ejemplo 10

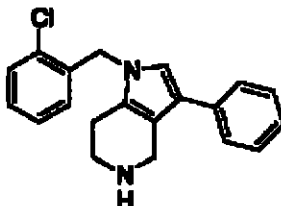
20 **1-(3-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (212.8 mg) se preparó de 0.55 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 340 μL de 3-clorobencilamina y 0.51 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenceno, reemplazando el

SiO₂ con tamices moleculares de 4Å machacados. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356.08; encontrada, m/z 357.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.28 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.52 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

5

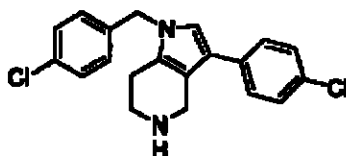
Ejemplo 11



10

1-(2-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (113.8 mg) se preparó de 0.55 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 334 µL de 2-clorobencilamina, 0.40 g de (2-nitro-vinil)-benceno, y sin SiO₂. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉ClN₂, 322.12; encontrada, m/z 323.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.46 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 12

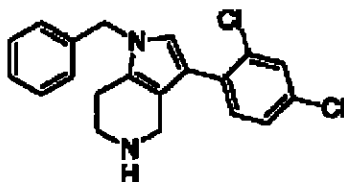
5 **1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (260.2 mg) se preparó de 0.55 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 340 µL de 4-clorobencilamina y 0.51 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenceno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356.08; encontrada, *m/z* 357.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.31 (m, 6H), 7.17-7.13 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.51 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

10

Ejemplo 13

15

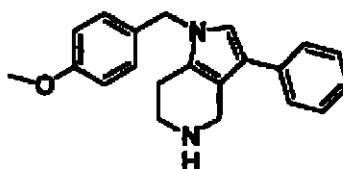


20 **1-Bencil-3-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (454.6 mg) se preparó de 0.52 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 280 µL de bencilamina y 0.57 g de 2,4-dicloro-1-(2-nitro-vinil)-benceno, usando una mezcla de

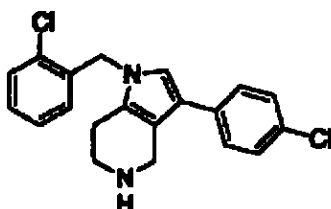
EtOH/tolueno 5:1 como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356.08; encontrada, m/z 357.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.53 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.50 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 14



1-(4-Metoxi-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]piridina

El compuesto del título (0.19 g) se preparó de 1.51 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 1.0 mL de 4-metoxibencilamina y 1.13 g de (2-nitro-vinil)-benceno, usando EtOH como disolvente y omitiendo el SiO_2 . MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}N_2O$, 318.17; encontrada, m/z 319.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.30 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

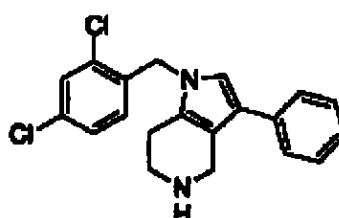
Ejemplo 15

5

1-(2-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (149.9 mg) se preparó de 0.50 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 304 μL de 2-clorobencilamina y 0.46 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenceno, reemplazando el SiO_2 con tamices moleculares de 4Å machacados. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$, 356.08; encontrada, m/z 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.58-7.56 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.53 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

15

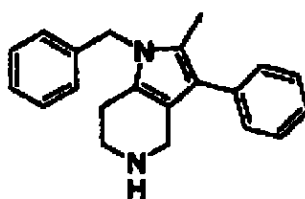
Ejemplo 16

5

1-(2,4-Dicloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (0.43 g) se preparó de 0.55 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 370 μL de 2,4-diclorobencilamina y 0.41 g de (2-nitro-vinil)-benceno, usando EtOH como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$, 356.08; encontrada, m/z 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.55-7.50 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

15

Ejemplo 17

20

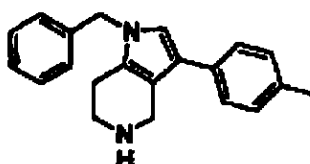
1-Bencil-2-metil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (89.4 mg) se preparó de 0.51 g de éster

ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 272 μL de bencilamina y 0.41 g de (2-nitro-propenil)-benceno. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 302.18; encontrada, m/z 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.41-7.36 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.52 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

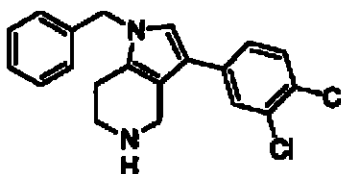
Ejemplo 18

10



1-Bencil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

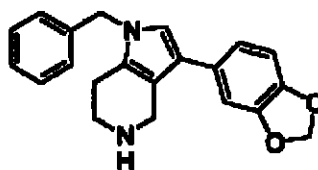
El compuesto del título (89.7 mg) se preparó de 0.51 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 272 μL de bencilamina y 0.41 g de 1-metil-4-(2-nitro-vinil)-benceno. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 302.18; encontrada, m/z 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.35-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 19

5 **1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (228.2 mg) se preparó de 0.49 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 268 µL de bencilamina y 0.55 g de 1,2-dicloro-4-(2-nitro-vinil)-benceno. MS (ESI): masa exacta
 10 calculada para C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356.08; encontrada, *m/z* 357.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.51-7.47 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

15

Ejemplo 20

20 **3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

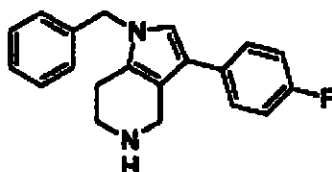
El compuesto del título (306.0 mg) se preparó de 0.49 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 268 µL de bencilamina y 0.48 g de 5-(2-nitro-vinil)-benzo[1,3]dioxol. MS (ESI): masa exacta calculada

62
79

para $C_{21}H_{20}N_2O_2$, 332.15; encontrada, m/z 333.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

5

Ejemplo 21

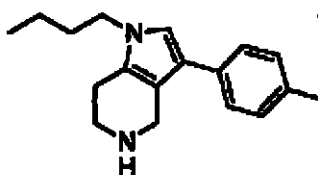


10

1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]piridina

El compuesto del título (706.2 mg) se preparó de 1.31 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 700 μL de bencilamina y 1.10 g de 1-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}FN_2$, 306.15; encontrada, m/z 307.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.25 (m, 5H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.50 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

15

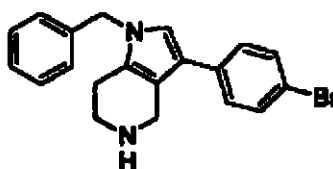
Ejemplo 22

5 **1-Butil-3-*p*-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina**

El compuesto del título (292.8 mg) se preparó de 0.56 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 260 μ L de butilamina y 0.45 g de 1-metil-4-(2-nitro-vinil)-benceno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{24}N_2$, 268.19; encontrada, m/z 269.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.20-7.14 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.88 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

10

15

Ejemplo 23

1-Bencil-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

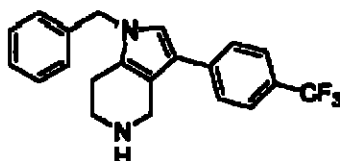
20

El compuesto del título (0.38 g) se preparó de 0.66 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 300 μ L de bencilamina y 0.63 g de 1-bromo-4-(2-nitro-vinil)-benceno. MS (ESI): masa exacta calculada para

$C_{20}H_{19}BrN_2$, 366.07; encontrada, m/z 367.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.51-7.48 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

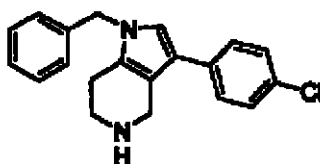
5

Ejemplo 24



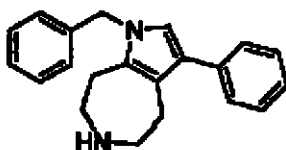
10 1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina

El compuesto del título (0.23 g) se preparó de 0.50 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 274 μL de bencilamina y 0.55 g de 1-trifluorometil-4-(2-nitro-vinil)-benceno, usando acetonitrilo como
 15 disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{19}F_3N_2$, 356.16; m/z encontrada, 357.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.65-7.63 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 25**5 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (1.19 g) se preparó de 1.55 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 850 µL de bencilamina y 1.43 g de 1-cloro-4-(2-nitro-vinil)-benceno, usando una mezcla de EtOH/tolueno 1:1 como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₀Cl₂N₂, 322.12; *m/z* encontrada, 323.2 [M+H]⁺, 325.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.37-7.26 (m, 7H), 7.18-7.16 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=6.3 Hz, 2H).

15

Ejemplo 26**1-Bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina**

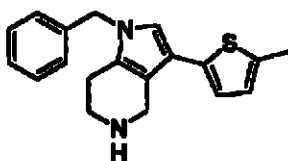
20

Paso A. Ester ter-butílico del ácido 1-bencil-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]azepin-6-carboxílico: Una solución del compuesto del ejemplo 59, paso B (0.53 g), y 272 µL de bencilamina en benceno (10 mL),

46
83

se calentó a reflujo durante 24 h usando un aparato de Dean-Stark. El disolvente se removió, el material crudo se disolvió en tolueno (10 mL), y se le agregaron 0.38 g de (2-nitro-vinil)-benceno. La mezcla se agitó durante 24 h a t.a. y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 1 a 20%
5 /hexano) produjo 108.0 mg del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₆H₃₀N₂O₂, 402.53; encontrada, *m/z* 403.2 [M+H]⁺.

Paso B. A una solución agitada del compuesto del paso A (108.0 mg) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre
10 CH₂Cl₂ (10 mL) y NaOH 1M (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se concentró. La cromatografía en SiO₂ (NH₃ 2M 5% en MeOH /CH₂Cl₂) dio 66.5 mg del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂N₂, 302.41; encontrada, *m/z* 303.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.42-7.22
15 (m, 8H), 7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.06-2.91 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.25 (br s, 1H).

Ejemplo 27**5 1-Bencil-3-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

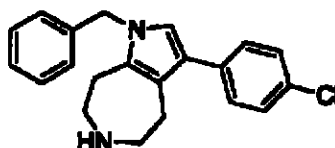
- Paso A.** Ester ter-butílico del ácido 1-bencil-3-(5-metil-tiofen-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico: Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0.54 g) y 300 μ L de bencilamina en tolueno (10 mL), se calentó a reflujo durante 6 h usando un aparato de Dean-Stark. La solución se enfrió a t.a. y se le agregaron 0.47 g de 2-metil-5-(2-nitro-vinil)-tiofeno. La mezcla se agitó durante 16 h a t.a. y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en SiO_2 (EtOAc 1 a 30% /hexano) para producir 281.9 mg del compuesto deseado.
- 15 TLC** (SiO_2 , EtOAc 33% /hexano): $R_f = 0.54$.

- Paso B.** A una solución agitada del compuesto del paso A (281.9 mg) en EtOH (10 mL) se le agregó HCl (1 M en Et_2O , 5 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 h y se concentró al vacío. El residuo se dividió entonces entre CH_2Cl_2 (10 mL) y NaOH 1M (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se concentró. La cromatografía en SiO_2 (CH_2Cl_2 al 5% NH_3 2M en MeOH/ CH_2Cl_2) dio 59.0 mg del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$, 308.13; encontrada, m/z 309.2
- 20**

88
85

[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.35-7.25 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65-6.62 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.14 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

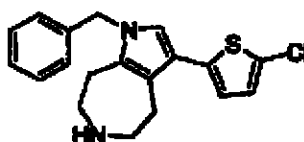
5

Ejemplo 28**1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina**

10

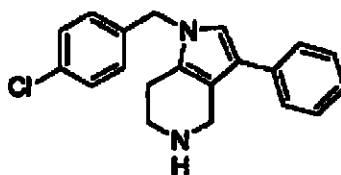
Paso A. Ester ter-butilico del ácido 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]azepin-6-carboxílico: El compuesto deseado (54.2 mg) se preparó del compuesto del ejemplo 59, paso B (0.56 g), 280 µL de bencilamina y 0.49 g de 1-cloro-4-(2-nitro-vinil)-benceno, como en el ejemplo 1, paso A. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₈H₂₉ClN₂O₂, 436.19; encontrada, m/z 437.2 [M+H]⁺.

Paso B. El compuesto anterior (54.2 mg) se convirtió en el compuesto del título (19.2 mg) como en el ejemplo 27, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁ClN₂, 336.14; encontrada, m/z 337.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.34-7.24 (m, 7H), 7.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H).

Ejemplo 29**5 1-Benzil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina**

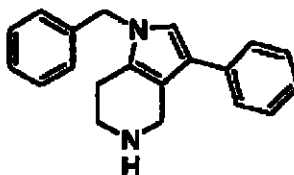
Paso A. Ester ter-butilico del ácido 1-bencil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]azepin-6-carboxílico: El compuesto deseado (124.5 mg) se preparó del compuesto del ejemplo 59, paso B (0.55 g), 280 µL de bencilamina y 0.49 g de 2-cloro-5-(2-nitro-vinil)-tiofeno, como en el ejemplo 1, paso A. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₄H₂₇ClN₂O₂S, 442.15; encontrada, *m/z* 443.2 [M+H]⁺.

Paso B. El compuesto anterior (124.5 mg) se convirtió en el compuesto del título (30.7 mg) como en el ejemplo 27, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₉ClN₂S, 342.10; encontrada, *m/z* 343.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.35-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.82 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H).

Ejemplo 30**5 1-(4-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

Paso A. Ester ter-butílico del ácido 1-(4-cloro-bencil)-3-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico: El compuesto deseado (405.6 mg) se preparó de 0.53 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-10 1-carboxílico, 334 µL de 2-clorobencilamina y 0.34 g de (2-nitro-vinil)-benceno, como en el ejemplo 1, paso A. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{25}H_{27}ClN_2O_2$, 422.18; encontrada, m/z 423.2 $[M+H]^+$.

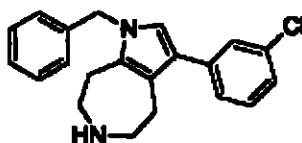
Paso B. El compuesto anterior (405.6 mg) se convirtió en el compuesto del título (206.7 mg) como en el ejemplo 27, paso B, usando 15 MeOH como disolvente. El producto deseado se trató entonces con ácido málico (75.0 mg) en EtOAc. El sólido se recogió por filtración para dar la sal de maleato correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClN_2$, 322.12; encontrada, m/z 323.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.32 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 20 6.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.51 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H).

Ejemplo 31

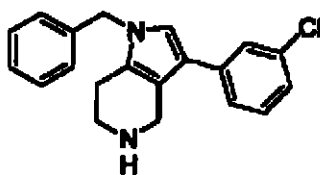
5 **1-Benzil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

Paso A. Ester ter-butílico del ácido 1-bencil-3-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico: El compuesto deseado (380.7 mg) se preparó de 0.51 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 280 µL de bencilamina y 0.39 g de (2-nitro-vinil)-benceno, como
10 en el ejemplo 1, paso A. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₅H₂₈N₂O₂, 388.22; encontrada, *m/z* 389.2 [M+H]⁺.

Paso B. El compuesto anterior (0.37 g) se convirtió en el compuesto del título (234.7 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI):
15 masa exacta calculada para C₂₀H₂₀N₂, 288.16; encontrada, *m/z* 289.2 [M+H]⁺.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.27-7.23 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.07 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.48 (t, *J*=5.8 Hz, 2H).

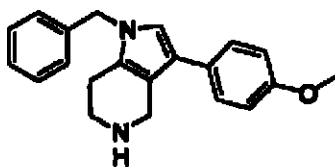
Ejemplo 32**5 1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrolol[2,3-d]azepina**

A una solución del compuesto del ejemplo 59, paso B (0.51 g), en tolueno (5 mL), se le agregaron 280 μ L de bencilamina y 0.8 mL de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a t.a. Se le añadió 1-
10 cloro-3-(2-nitro-vinil)-benceno (0.46 g) en una porción y la agitación se continuó 16 h más a t.a. La mezcla se vació en agua y se filtró a través de tierra diatomea. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y la capa orgánica combinada se concentró al vacío. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 1 a 35% /hexano) produjo 106.7 mg de éster ter-butílico del ácido 1-bencil-3-
15 (3-clorofenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-pirrolol[2,3-d]azepin-6-carboxílico. Este compuesto se convirtió entonces en el compuesto del título (19.1 mg) como en el ejemplo 27, paso B, usando como disolvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$, 336.14; encontrada, m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7.36-7.30 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H),
20 7.23-7.17 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H).

Ejemplo 33**5 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (193.3 mg) se preparó de 0.50 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 260 μ L de bencilamina y 0.45 g de 1-cloro-3-(2-nitro-vinil)-benceno, como en el ejemplo 9. MS (ESI):
 10 masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClN_2$, 322.12; encontrada, m/z 323.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.20 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.14 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J=5.8$ Hz, 2H).

15

Ejemplo 34**1-Bencil-3-(4-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]piridina**

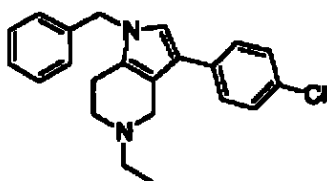
20

Paso A. Ester ter-butílico del ácido 1-bencil-3-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirolo[3,2-c]piridina-5-carboxílico: A una solución de 0.50 g de éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico y 260 μ L de

bencilamina en tolueno (5 mL), se le agregaron 0.48 g de MgSO_4 y 16.7 mg de Bu_2SnCl_2 . Después de 1 h, se le agregaron 0.45 g de 1-metoxi-4-(2-nitrovinil)-benceno y la mezcla se agitó durante 16 h a t.a. La mezcla se diluyó entonces con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), y la capa orgánica combinada se concentró al vacío. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 1 a 20% /hexano) produjo 0.38 g del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 418.23; encontrada, m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso B. El compuesto anterior (0.47 g) se convirtió en el compuesto del título (275.2 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 318.17; encontrada, m/z 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.24 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=5.8$ Hz, 2H).

15

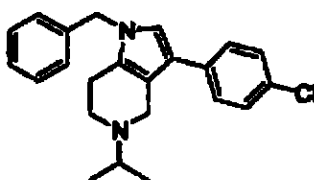
Ejemplo 35**1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina**

20

A una solución de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina (ejemplo 25; 0.11 g) en 1,2-dicloroetano (5 mL), se le agregaron 18 μL de ácido acético, 26 μL de acetaldehído y 0.10 g de

NaBH(OAc)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (NH₃ 2M 1% en MeOH /CH₂Cl₂) produjo 0.02 g del
 5 compuesto del título. El producto se disolvió en Et₂O y se trató con un exceso de HCl 1.0 M en Et₂O para producir 0.02 g de la sal HCl correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₃ClN₂, 350.15; encontrada, *m/z* 351.2 [M+H]⁺, 353.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.27 (m, 7H), 7.19-7.17 (m, 3H), 5.17-5.13 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.45-
 10 3.23 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 36



15

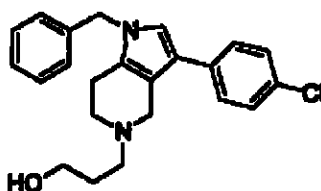
1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina

El compuesto del título (0.1 g) se preparó de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina (ejemplo 25; 0.10 g) y 32 µL
 20 de acetona, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₃H₂₅ClN₂, 364.17; encontrada, *m/z* 365.2 [M+H]⁺, 367.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.27 (m, 7H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.15 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.45-3.35 (m,

1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 1.42 (t, $J=6.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 37

5

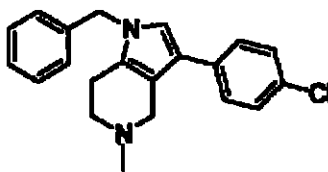


3-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-yl]-propan-1-ol

10

A una solución de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (ejemplo 25; 0.51 g) en DMF (14 mL), se le agregaron 1.39 g de Cs_2CO_3 y 142 μL de 3-bromo-1-propanol. La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h y después se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con Et_2O y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO_2 (NH_3 2M 2% en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) produjo 0.15 g del compuesto del título. El producto se disolvió en Et_2O y se trató con un exceso de HCl 1.0 M en Et_2O para producir 0.16 g de la sal HCl correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$, 380.17; encontrada, m/z 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.27 (m, 7H), 7.19-7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.47 (br s, 2H), 3.93-3.25 (m, 6H), 2.94-2.93 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H).

20

Ejempl 38

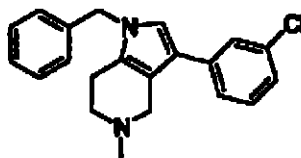
5 **1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina**

Paso A. Ester etílico del ácido 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolol[3,2-c]piridin-5-carboxílico: A una solución agitada de 3.0 g de éster etílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico en benceno (35 mL), se le
 10 agregaron 1.91 mL de bencilamina. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h usando un aparato de Dean-Stark. El disolvente se removió para dar un aceite amarillo pálido. Una porción del producto crudo (0.50 g) se disolvió en tolueno (4 mL) y se le agregaron 0.35 g de 1-cloro-4-(2-nitro-vinil)-benceno, seguido por 0.7 g de tamices moleculares de 4Å. La mezcla resultante se
 15 agitó durante 12 h a t.a. La mezcla se filtró entonces a través de tierra diatomea y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (3 x). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 8% /hexano) produjo 0.25 g del compuesto del título. TLC (SiO₂, EtOAc 25% /hexano): R_f=0.34. MS (ESI):
 20 masa exacta calculada para C₂₃H₂₃ClN₂O₂, 394.14; encontrada, m/z 395.2 [M+H]⁺, 397.2 [M+H]⁺, 417.1 [M+Na]⁺.

Paso B. A una solución agitada del compuesto anterior (0.25 g) en tolueno (20 mL) se le agregaron 571 µL de bis(2-metoxietoxi)aluminio

hidruro de sodio (Red-Al, 1.5 M en tolueno). La mezcla se agitó durante 48 h a t.a. y después se inactivó agregando una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄; se filtró y se concentró al vacío para dar 0.16 g del compuesto del
 5 título. TLC (SiO₂, MeOH 10% /EtOAc): R_f=0.14. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁ClN₂, 336.14; encontrada, *m/z* 337.2 [M+H]⁺, 339.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.31-7.24 (m, 7H), 7.07-7.06 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.72 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.60 (t, J=6.3 Hz, 2H).

10

Ejemplo 39

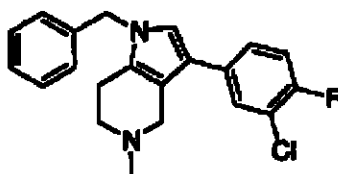
15 **1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (0.34 g) se preparó de 3.0 g de éster etílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 1.91 mL de bencilamina y 1.2 g de 1-cloro-3-(2-nitro-vinil)-benceno, como en el ejemplo 38. TLC (SiO₂, NH₃
 20 2% en MeOH /EtOAc): R_f=0.25. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁ClN₂, 336.14; encontrada, *m/z* 337.2 [M+H]⁺, 339.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.36-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (t, J=6.3

Hz, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H).

Ejemplo 40

5

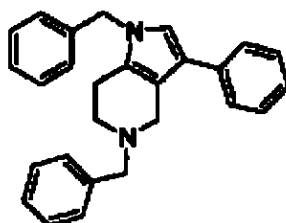


1-Bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]-
piridina

10

El compuesto del título (0.03 g) se preparó de 1-bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirolo[3,2-c]piridina (ejemplo 2) y paraformaldehído, como en el ejemplo 35. El producto se disolvió entonces en EtOAc/CH₂Cl₂ 1/1 y se trató con 0.03 g (0.15 mmol) de ácido cítrico para producir 0.05 g de la sal de citrato correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₀ClFN₂, 354.13; encontrada, *m/z* 355.1 [M+H]⁺, 357.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.44-7.22 (m, 1H), 7.34 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (t, *J*=5.8, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H).

15

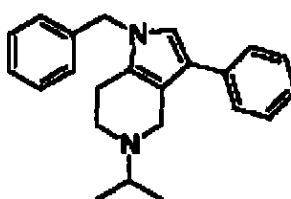
Ejemplo 41

5

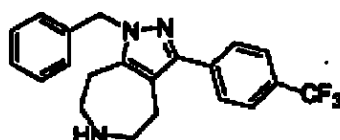
1,5-Dibencil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

A una solución agitada de 0.46 mL de 1-bencil-piperidin-4-ona en EtOH absoluto (5 mL) se le agregaron 0.27 mL de bencilamina. Después de 3 h, el disolvente se removió al vacío. El residuo se diluyó con EtOH absoluto (5 mL) y se le agregaron 0.37 g de (2-nitro-vinil)-benceno en una porción. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h, se filtró a través de tierra diatomea, y el filtrado se concentró. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 1 a 20% /hexano) produjo 0.48 g del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₇H₂₆N₂, 378.21; encontrada, *m/z* 379.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.40-7.22 (m, 12H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.78 (br m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H).

15

Ejemplo 42**5 1-Bencil-5-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina**

El compuesto del título (111.0 mg) se preparó de 372 μL de 1-isopropil-piperidin-4-ona, 270 μL de bencilamina y 0.38 g de (2-nitro-vinil)-benceno, como en el ejemplo 41. El producto se diluyó con EtOAc y se le
 10 agregó ácido málico (39.0 mg). El sólido formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título como una sal de maleato. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2$, 330.21; encontrada, m/z 331.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.33 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.98-2.91 (br
 15 m, 2H), 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 43

20

1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester ter-butilico del ácido 3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-

1-*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución de éster 1-*ter*-butílico éster 4-etílico del ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico (ejemplo 59, paso A; 8.29 g) en 80 mL de EtOH, se le agregaron 1.5 mL de hidrato de hidrazina. La solución se calentó a reflujo durante 2 días y después se enfrió a t.a. El volumen del disolvente se redujo a 20 mL aproximadamente y la solución resultante se guardó a -15 °C durante 16 h. Se le agregó agua y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, para dar 4.99 g del compuesto deseado como un sólido cristalino blanco. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₂H₁₉N₃O₃, 253.14; encontrada, *m/z* 254.1 [M+H]⁺.

10 Paso B. Éster *ter*-butílico del ácido 1-bencil-3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1-*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución agitada de 1.16 g del compuesto del paso A en 15 mL de DMF, se le agregaron 1.80 g de Cs₂CO₃. La suspensión se agitó a t.a. durante 20 min. Se le agregó bromuro de bencilo (0.6 mL) y la mezcla se agitó a t.a. 12 h más. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para producir 1.77 g de un semisólido incoloro. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 15 a 50% /hexano) durante 1 h dio 1.21 g del compuesto deseado como una mezcla de isómeros monobencilados. TLC (SiO₂, EtOAc 50% /hexano): R_f=0.34. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₅N₃O₃, 343.19; encontrada, *m/z* 344.2 [M+H]⁺, 368.2 [M+Na]⁺.

Paso C. Éster *ter*-butílico del ácido 1-bencil-3-trifluorometano-sulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-1-*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una

solución agitada de la mezcla anterior de regioisómeros (1.21 g) en 35 mL de CH_2Cl_2 , se le agregaron 1.93 mL de $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ y 1.58 g de *N*-feniltrifluorometano-sulfonimida. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h y después se enfrió y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 5 a 20% /hexano) produjo 0.63 g del compuesto deseado. TLC (SiO_2 , EtOAc 25% /hexano): $R_f=0.37$. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 475.14; encontrada, m/z 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. También se obtuvieron 0.68 g del éster ter-butílico del ácido 3-benciloxi-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico monobencilado no deseado.

10 Paso D. Ester ter-butílico del ácido 1-bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución del compuesto del paso C (0.17 g) en 5 mL de THF, se le agregaron 0.12 g de K_3PO_4 , 0.08 g de ácido 4-trifluorometilfenilborónico y 0.03 g de PdCl_2dppf . La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través
15 de tierra diatomea y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 5 a 40% /hexano) produjo 0.05 g del compuesto deseado. TLC (SiO_2 , EtOAc 25% /hexano): $R_f=0.49$.

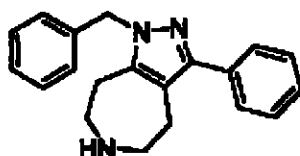
Paso E. 1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno: A una solución agitada del compuesto del paso D (0.05 g)
20 en 2 mL de CH_2Cl_2 se le agregaron 2.0 mL de TFA. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró al vacío. El producto crudo se volvió a disolver en CH_2Cl_2 y se trató con resina Dowex® 550A. Después de agitar 2 h, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir 0.04 g del compuesto del título.

El producto se disolvió en Et₂O y se trató con un exceso de HCl 1.0 M en Et₂O durante 30 min. El disolvente se removió al vacío para producir 0.05 g de la sal HCl correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₀F₃N₃, 371.16; encontrada, m/z 372.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.78-7.74 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.20 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.40-3.37 (m, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H).

Los compuestos del título de los ejemplos 44-53 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general indicado en el ejemplo 43, pasos D y E, a menos que se indique de otra manera.

10

Ejemplo 44

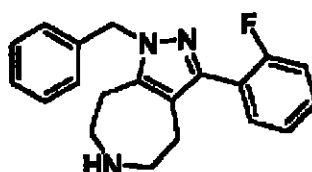


15

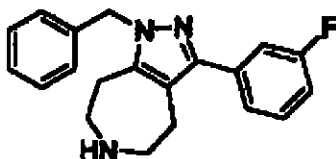
1-Bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.07 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.16 g), y 0.05 g de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₁N₃, 303.17; encontrada, m/z 304.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.56-7.54 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H).

20

Ejempl 45**5 1-Bencil-3-(2-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.06 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.31 g), y 0.10 g de ácido 2-fluorofenilborónico, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}FN_3$, 321.16; encontrada, m/z 322.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.18 (m, 7H), 5.46 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 4H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H).

15 Ejemplo 46**1-Bencil-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

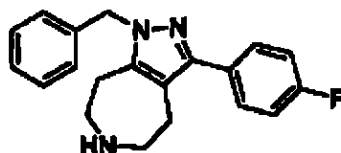
20 El compuesto del título (0.07 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.30 g), y 0.10 g de ácido 3-fluorofenilborónico, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}FN_3$, 321.16; encontrada, m/z 322.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz,

106
103

CD₃OD): 7.52-7.47 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.23-3.06 (m, 4H).

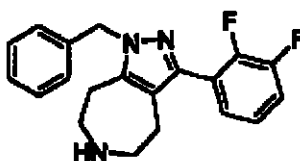
Ejemplo 47

5



1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

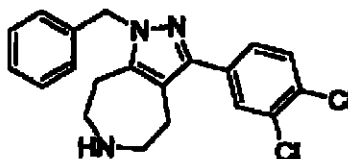
10 El compuesto del título (0.07 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.22 g), y 0.20 g de ácido 4-fluorofenilborónico, agregando 9.1 mg de dppf y usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₀FN₃, 321.16; encontrada, *m/z* 322.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.54-7.51 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H),
15 7.28-7.24 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H).

Ejemplo 48**5 1-Bencil-3-(2,3-difluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.05 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.30 g), y 0.11 g de ácido 3,4-difluorofenilborónico, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}F_2N_3$, 339.15; encontrada, m/z 340.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.26 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H).

Ejemplo 49

15

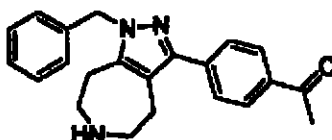
**1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

20 El compuesto del título (0.02 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.17 g), y 0.08 g de ácido 3,4-diclorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}Cl_2N_3$, 371.10; encontrada, m/z 372.1 $[M+H]^+$, 374.1 $[M+H]^+$, 376.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.78-7.74

(m, 4H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.46-5.45 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.17-3.10 (m, 4H).

Ejemplo 50

5



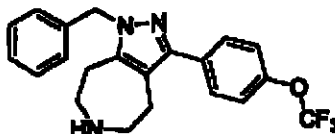
1-[4-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona

10

El compuesto del título (0.02 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.20 g), y 0.08 g de ácido 4-acetilfenilborónico, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}N_3O$, 345.18; encontrada, m/z 346.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8.10-8.09 (m, 2H), 7.71-7.70 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 3.40 (br s, 4H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).

15

Ejemplo 51



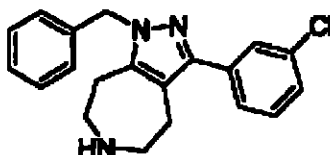
20

1-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.03 g) se preparó del compuesto del

ejemplo 43, paso C (0.26 g), y 0.13 g de ácido 4-trifluorometoxifenilborónico, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_3O$, 387.16; encontrada, m/z 388.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.67-7.63 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.44 (s, 2H),
 5 3.39-3.36 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H).

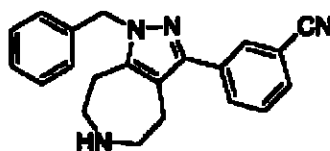
Ejemplo 52



10

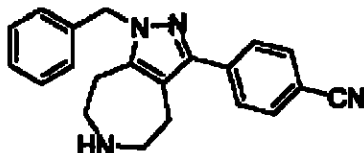
1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.04 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.20 g), y 0.07 g de ácido 3-clorofenilborónico, usando
 15 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13; encontrada, m/z 338.1 $[M+H]^+$, 340.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.56 (br s, 1H), 7.47-7.29 (m, 6H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 4H).

Ejemplo 53**5 3-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo**

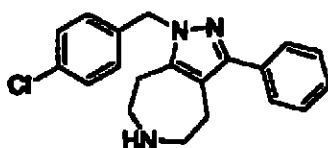
El compuesto del título (0.04 g) se preparó del compuesto del ejemplo 43, paso C (0.30 g), y 0.10 g de ácido 3-cianofenilborónico, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}N_4$, 328.17; encontrada, m/z 329.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.91-7.86 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.65 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.19-7.18 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.17-3.08 (m, 4H).

15

Ejemplo 54**20 4-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo**

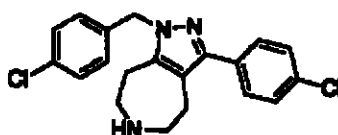
A una solución de éster ter-butilico del ácido 1-bencil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 43, paso C; 0.30 g) en 9 mL de 1,4-dioxano, se le agregaron 0.20 g

de K_3PO_4 , 0.10 g de ácido 4-cianofenilborónico, y 0.05 g de $PdCl_2dppf$. La mezcla se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla se filtró a través de tierra diatomea y se concentró al vacío para dar 0.33 g de un sólido anaranjado. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 5 a 30% /hexano) produjo 0.21 g de una
5 mezcla 7:1 de éster ter-butilico del ácido 1-bencil-3-(4-ciano-fenil)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico y un producto secundario, éster ter-butilico del ácido 1-bencil-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. La mezcla de compuestos (0.21 g) se disolvió en 7 mL de CH_2Cl_2 y se le agregaron 7 mL de TFA. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h
10 y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con resina Dowex® 550A. Después de agitar 2 h, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. Por cromatografía usando una columna C18 de fase inversa se obtuvieron 0.14 g del compuesto del título como su sal TFA. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}N_4$, 328.17; encontrada, m/z 329.1
15 $[M+H]^+$, 351.1 $[M+Na]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.83-7.81 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.15-3.09 (m, 4H).

Ejemplo 55**5 1-(4-Cloro-bencil)-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 1-(4-cloro-bencil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución de 0.13 g de éster *ter*-butílico del ácido 1-(4-cloro-bencil)-3-trifluorometanosulfonil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico,
10 preparado como en el ejemplo 43, pasos A - C, en 3 mL de THF, se le agregaron 300 µL de agua, 0.11 g de K₂CO₃, 44.9 mg de ácido fenilborónico y 20.0 mg de PdCl₂dppf. La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se filtró a través de tierra diatomea y se concentró al vacío. La
15 cromatografía en SiO₂ (hexano a EtOAc 45% /hexano) produjo 16.1 mg del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₅H₂₈ClN₃O₂, 437.19; encontrada, *m/z* 438.2 [M+H]⁺.

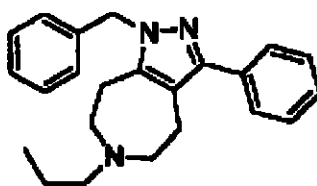
Paso B. El compuesto anterior (16.1 mg) se convirtió en el compuesto del título (7.1 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa
20 exacta calculada para C₂₀H₂₀ClN₃, 337.13; encontrada, *m/z* 338.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.57-7.54 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.04 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 4H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H).

Ejemplo 56

5 **1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

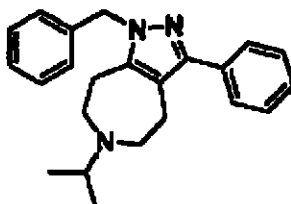
Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 1-(4-cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución de 142.7 mg de éster *ter*-butílico del ácido 1-(4-cloro-bencil)-3-trifluorometanosulfonil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, 10 preparado como en el ejemplo 43, pasos A - C, en 3 mL de THF, se le agregaron 0.17 g de K₃PO₄, 54.9 mg de ácido 4-clorofenilborónico y 22.1 mg de PdCl₂dppf. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se filtró a través de tierra diatomea, enjuagando con tolueno, y el filtrado se concentró 15 al vacío. La cromatografía en SiO₂ (hexano a EtOAc 75% /hexano) produjo 6.7 mg del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₅H₂₇Cl₂N₃O-2, 471.15; encontrada, *m/z* 472.1 [M+H]⁺.

Paso B. El compuesto anterior (6.7 mg) se convirtió en el compuesto del título (5.0 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa 20 exacta calculada para C₂₀H₁₉Cl₂N₃, 371.10; encontrada, *m/z* 372.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.02-2.96 (m, 4H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H).

Ejemplo 57**5 1-Bencil-3-fenil-6-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.05 g) se preparó de 1-bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 44, 0.09 g) y 23 μL de propionaldehído, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3$, 345.22; encontrada, m/z 346.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.58-7.54 (m, 2H), 7.47-7.28 (m, 6H), 7.21-7.19 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.41-3.07 (m, 8H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 58**1-Bencil-6-isopropil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

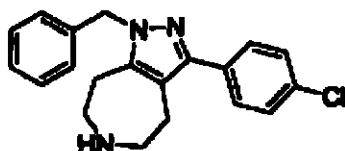
20

El compuesto del título (0.03 g) se preparó de 1-bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 44, 0.07 g) y 22 μL de acetona, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para

$C_{23}H_{27}N_3$, 345.22; encontrada, m/z 346.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.27 (m, 6H), 7.22-7.20 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.29-3.28 (m, 3H), 3.24-3.08 (m, 3H), 1.40 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

5

Ejemplo 59



10 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester 1-*ter*-butilico éster 4-etílico del ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico: Una solución de éster *ter*-butilico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (35 mmol, 7.0 g) en Et_2O anhidro (50 mL), se agitó en un matraz de 3 cuellos de 200 mL equipado con dos embudos de adición. La solución se enfrió a -25 °C. Se le agregó de manera simultánea pero independiente diazoacetato de etilo (46.5 mmol, 4.89 mL) en Et_2O anhidro (10 mL) y $BF_3 \cdot OEt_2$ (36.7 mmol, 4.65 mL) en Et_2O anhidro (10 mL) durante 90 min. La mezcla se agitó durante 1 h más y lentamente se calentó a t.a. Después se le agregó gota a gota a la mezcla una solución acuosa de K_2CO_3 al 30% hasta que terminó el desprendimiento de gas. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía (SiO_2 , EtOAc 5 a 20% /hexano) para dar el compuesto deseado

(7.5 g).

Paso B: Ester ter-butilico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico.

A una solución del producto del paso A en 1,4-dioxano (50 mL) se le agregó NaOH 1 N (40.83 mmol, 40.83 mL). La mezcla se dejó agitar a t.a. durante la
5 noche. Después, la solución se acidificó a pH 4-5 con HCl 3 N. La mezcla se extrajo con Et₂O seguido por CH₂Cl₂, hasta que una TLC mostró que no había producto remanente en la capa acuosa. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (7.46 g). MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₁H₁₉NO₃, 213.14; encontrada,
10 *m/z* 236.2 [M+Na]⁺.

Paso C. Ester ter-butilico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico: Se añadió ácido p-toluenosulfónico (0.033 mg, 0.18 mmol) y morfolina (3.4 mL, 38 mmol) a una solución del producto del paso B (7.46 g, 35.0 mmol) en benceno (15 mL). La
15 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h usando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró al vacío para producir la enamina intermediaria, que se usó sin más purificación. A una solución a 0 °C de la enamina en CH₂Cl₂ (30 mL), se le agregó trietilamina (27.5 mmol, 3.80 mL) seguida por una solución de cloruro de 4-clorobenzoilo
20 (27.5 mmol, 3.50 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h. La mezcla se vació sobre agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se diluyó con EtOH (120 mL), se enfrió hasta 0 °C y se

trató con hidrazina (75 mmol, 2.4 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por SFC para producir el compuesto deseado (1.2 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14; encontrada, m/z 346.0 $[M-H]^-$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.35 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (1.5 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14; encontrada, m/z 346.0 $[M-H]^-$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 4.67-4.45 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

Paso D. Éster *ter*-butilico del ácido 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución a 0 °C del producto del paso C (0.10 g, 0.29 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 80%, 92 mg, 2.3 mmol). La solución se dejó calentar a t.a. durante 1 h y entonces se le agregó cloruro de bencilo (2.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en SiO_2 para dar el éster deseado, que se llevó directamente al siguiente paso. También se obtuvo el éster *ter*-butilico del ácido 2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$, 437.19;

encontrada, m/z 438.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.50-7.48 (m, 2H), 7.40-7.38, (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 2.86-2.77 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Paso E. El producto del paso D se disolvió en $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 (4 mL). Se le agregó un exceso de HCl 1 N en Et_2O y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. El avance de la reacción se monitoreó por MS hasta que fue evidente que no había más material inicial. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto deseado (51 mg). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13; encontrada, m/z 338.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.20-7.19 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H).

A continuación se muestra un método alternativo como se esboza en el esquema 5:

Paso F. 3-(4-Cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-[1,3]-dioxolano: El compuesto deseado (5.0 g) se preparó de 5.0 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, 4.5 mL de cloruro de 4-cloro-benzoilo y 3.0 mL de la hidrazina de acuerdo con el procedimiento del paso C anterior. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.53-7.50 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 4.02 (s, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.89 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J=6.6$ Hz, 2H).

Paso G. 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-[1,3]dioxolano: El compuesto deseado (3.93 g) se preparó de 4.0 g del compuesto del paso F como se describe en el paso D, usando bromuro de

bencilo (1.9 mL) en lugar de cloruro de bencilo, y K_2CO_3 (6.1 g) en lugar de NaH. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.71 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.98 (t, $J=6.6$ Hz, 2H).

5 Paso H. Oxima de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-ona: Una solución de 3.87 g del compuesto del paso G en 80 mL de THF con 5 mL de HCl 1 M, se calentó a reflujo durante 16 h. El material volátil se removió al vacío y se le agregó agua (300 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 9 agregando NaOH 1M y después se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto
10 combinado se lavó con salmuera y el disolvente se removió al vacío, para dar 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-ona. Este producto (3.13 g) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (3.0 g) en 20 mL de piridina. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h y después se diluyó con agua (300 mL) y se agitó una hora más. La mezcla se filtró sobre papel y el sólido
15 se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir 2.48 g del compuesto deseado. ^1H RMN (500 MHz, acetona- d_6): 10.24 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.31 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.09 (t, $J=6.6$ Hz, 2H).

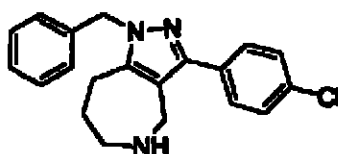
Paso I. 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno: Una solución del compuesto del paso H (78.2 mg) en 15 mL de CH_2Cl_2 se enfrió a 0 °C y se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (1.5 M en tolueno, 0.75 mL). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 12 h. Se le agregó agua (0.2 mL) y NaF (0.40 g) y la mezcla se agitó durante 1 h.

La mezcla se filtró a través de tierra diatomea y el filtrado se concentró, para producir 66.7 mg de una mezcla del compuesto del título y 1-bencil-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13; encontrada, m/z 338.0 $[M+H]^+$.

- 5 Los compuestos de los ejemplos 60 a 102 se prepararon usando los procedimientos del ejemplo 59, pasos D y E, a menos que se indique de otra manera.

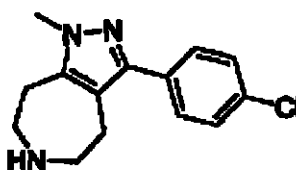
Ejemplo 60

10



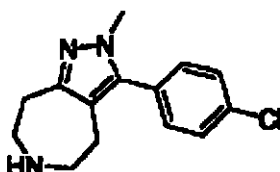
1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

- 15 El compuesto del título (0.068 g) se preparó como en el ejemplo 59, pasos D y E, comenzando con éster *ter*-butilico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (0.1 g), el isómero del ejemplo 59, paso C. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico del ácido 2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,5-triaza-
- 20 azuleno-5-carboxílico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13; encontrada, m/z 338.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.51-7.30 (m, 4H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H).

Ejempl 61

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.028 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando yoduro de metilo (0.21 mL) en
 10 lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-metil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₄H₁₆ClN₃, 261.10; encontrada, *m/z* 262.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.69-7.65 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.58-
 15 3.56 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.05-3.04 (m, 2H).

Ejemplo 62

20

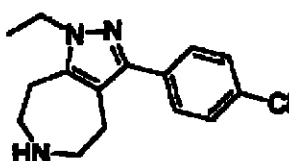
3-(4-Cloro-fenil)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.011 g) se preparó de éster *ter*-butílico

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-metil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 61) de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{14}H_{16}ClN_3$, 261.10; encontrada, m/z 262.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.45 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H),
 5 3.60 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H).

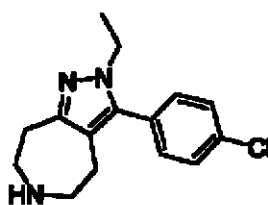
Ejemplo 63

10



3-(4-Cloro-fenil)-1-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

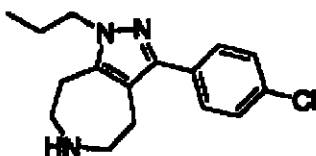
El compuesto del título (0.035 g) se preparó de éster *ter*-butílico
 15 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando yoduro de etilo (0.27 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-etil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta
 20 calculada para $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275.12; encontrada, m/z 276.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.34 (m, 4H), 7.11 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Ejemplo 64**5 3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

o

El compuesto del título (0.021 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-etil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 63) de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI):
 10 masa exacta calculada para C₁₅H₁₈ClN₃, 275.12; encontrada, *m/z* 276.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.90 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

15

Ejemplo 65**20 3-(4-Cloro-fenil)-1-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

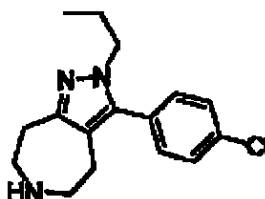
El compuesto del título (0.031 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando 1-yodopropano (0.33 mL) en

121

lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-propil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₀ClN₃, 289.13; encontrada, *m/z* 290.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.35 (m, 4H), 4.03 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 0.84 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 66

10

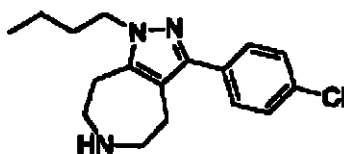


3-(4-Cloro-fenil)-2-propil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

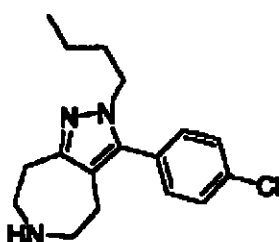
15

El compuesto del título (0.016 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-propil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 65) de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₀ClN₃, 289.13; encontrada, *m/z* 290.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.83 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 1.62-1.18 (m, 2H), 0.65 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

20

Ejemplo 67**5 1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.033 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando 1-yodobutano (0.038 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 2-butil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂ClN₃, 303.15; encontrada, *m/z* 304.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.34 (m, 4H), 4.07 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.86 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

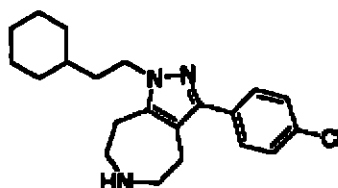
Ejemplo 68

5

2-Butil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.018 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 2-butil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 67), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂ClN₃ 303.15; encontrada, *m/z* 304.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.68 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

15

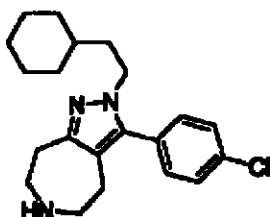
Ejemplo 69

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-ciclohexil-etil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.056 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando 1-bromo-2-ciclohexiletano (0.053 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-ciclohexil-etil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₃ClN₃, 357.20; encontrada, *m/z* 358.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.46-7.34 (m, 4H), 4.08 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.68-1.20 (m, 7H), 1.18-1.05 (m, 4H), 0.93-0.86 (m, 2H).

15

Ejemplo 70

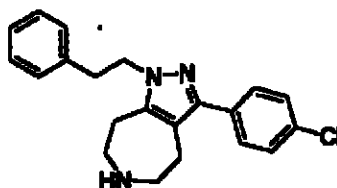
5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-ciclohexil-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.026 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-ciclohexil-etil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 69), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E.

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357.20; encontrada, m/z 358.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 5H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.81-0.67 (m, 2H).

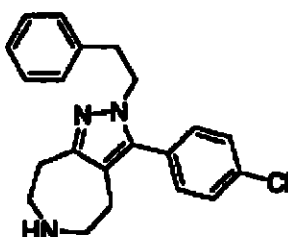
15

Ejempl 71

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-fenetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.048 g) se preparó de éster ter-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando (2-cloroetil)benceno (0.045 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster ter-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-fenetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.52-7.47 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 4.39 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H).

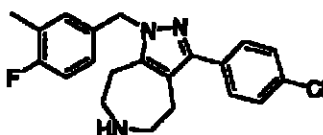
Ejemplo 72

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.020 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 71), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 4H), 4.14 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H).

15

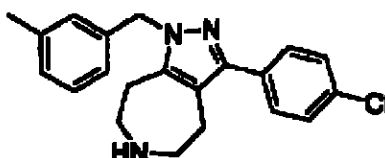
Ejemplo 73**3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.002 g) se preparó de éster *ter*-butílico

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando bromuro de 4-fluoro-3-metilbencilo (0.09 g) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁ClFN₃, 369.14; encontrada, *m/z* 370.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.49-7.47 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

Ejemplo 74

10

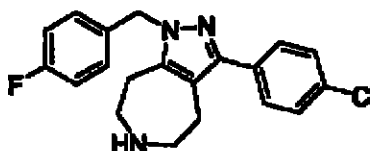


3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

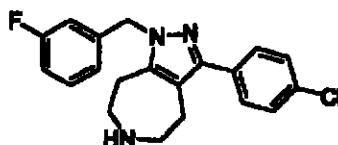
El compuesto del título (0.004 g) se preparó de éster ter-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando cloruro de 3-metilbencilo (0.6 mL) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.31-7.26 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.99 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.79-2.73 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

20

Ejemplo 75**5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.003 g) se preparó de éster ter-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando cloruro de 4-fluorobencilo (0.5
10 mL) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355.13; encontrada, m/z 356.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H).

15

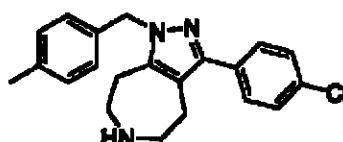
Ejemplo 76**3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

20

El compuesto del título (0.01 g) se preparó de éster ter-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando cloruro de 3-fluorobencilo (0.5

mL) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355.13; encontrada, m/z 356.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.84 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89-2.85 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H).

Ejemplo 77



10

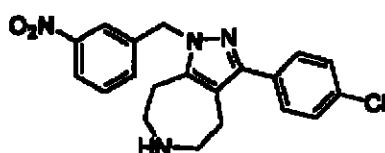
3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.013 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.74 g), usando cloruro de 4-metilbencilo (0.45 g) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; encontrada, m/z 352.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.36 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

Fc1ccc(cc1)CN2C(=N3C(=C(C=C3)C4=CC=CC=C4Cl)C2CCN4)CC4

5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

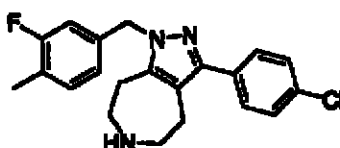
El compuesto del título (0.002 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.07 g), usando bromuro de 3,4-difluorobencilo (0.4 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-difluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373.12; encontrada, *m/z* 374.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H).

Ejemplo 79

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-nitro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.005 g) se preparó de éster ter-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando bromuro de 3-nitrobencilo (0.09 g) en lugar de cloruro de bencilo, y Cs₂CO₃ (0.2 g) en lugar de NaH. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 382.12; encontrada, *m/z* 383.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8.07-8.05 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.50 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.88-2.85 (m, 4H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H).

15

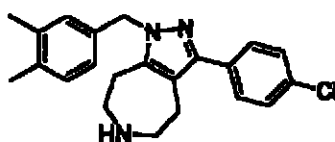
Ejemplo 80

20 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.003 g) se preparó de éster ter-butílico

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando bromuro de 3-fluoro-4-metilbencilo (0.9 g) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369.14; encontrada, m/z 370.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 4H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

Ejemplo 81



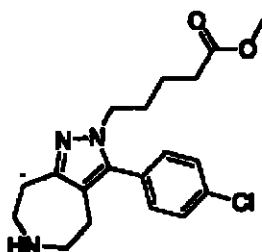
3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-dimetil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (0.003 g) se preparó de éster ter-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando cloruro de 3,4-dimetilbencilo (0.6 mL) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}ClN_3$, 365.17; encontrada, m/z 366.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

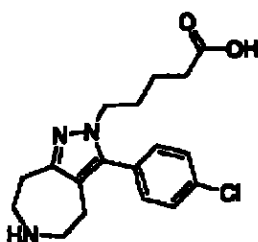
Ejemplo 82

5



**Ester metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-
azulen-2-il]-pentanoico**

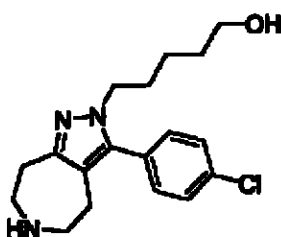
El compuesto del título (0.0042 g) se preparó de éster *ter*-butilico
 10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-
 carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.15 g), usando 5-clorovalerato de metilo
 (0.90 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también
 produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxicarbonil-butil)-
 4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de
 15 alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄ClN₃O₂, 361.16;
 encontrada, *m/z* 362.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.54-7.51 (m,
 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.95 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H),
 2.93-2.91 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.16 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.67-1.62 (m,
 2H), 1.41-1.38 (m, 2H).

Ejemplo 83

5

Acido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-
pentanoico

Se disolvió éster metílico de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanoico (ejemplo 82, 0.009 g) en 1 mL de THF/MeOH 9:1 y se trató con 2 mL de NaOH 1M. Después de agitar a t.a. durante 5 h, el disolvente se removió al vacío. El residuo acuoso se acidificó con 1 mL de HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se secó en una línea de vacío. El residuo se disolvió entonces en 1 mL de CH₂Cl₂/MeOH 9:1 y se trató con 3 mL de HCl 1 N en Et₂O. Después de 4 h, el material volátil se removió al vacío. El aceite crudo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/NH₃ 2M en MeOH, 9:1), para producir 0.002 g del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347.14; encontrada, *m/z* 348.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.55-7.53 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 2H), 3.98 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 84

5

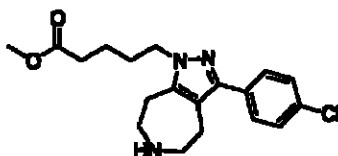
5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentan-1-ol

Se disolvió éster metílico de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanoico (ejemplo 82, 0.009 g) en Et₂O/CH₂Cl₂ 9:1 (3 mL), y la solución se añadió lentamente a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (2 mg) en 5 mL de Et₂O anhidro. Después de agitar a t.a. durante 6 h, la reacción se inactivó con 2 mL de agua. La mezcla se trató con 2 mL de NaOH 1 N, seguida por otros 2 mL de agua. La mezcla se filtró entonces a través de tierra diatomea. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Después de secar adicionalmente mediante la línea de vacío, el aceite resultante se disolvió en 2 mL de CH₂Cl₂/MeOH 9:1 y se trató con 3 mL de HCl 1 N en Et₂O. Después de 4 h, el material volátil se removió al vacío. El aceite crudo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ /NH₃ 2M en MeOH, 9:1) para producir 0.001 g del compuesto del título como un aceite incoloro. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₄ClN₃O, 333.16; encontrada, *m/z* 334.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.54-7.52 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.95 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.44 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.98-2.95

(m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 2H).

Ejemplo 85

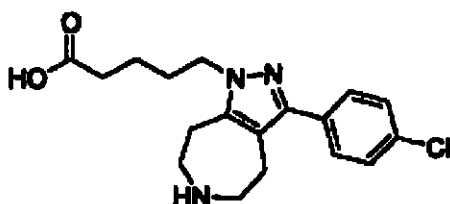
5



**Ester metílico de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-
azulen-1-il]-pentanoico**

10

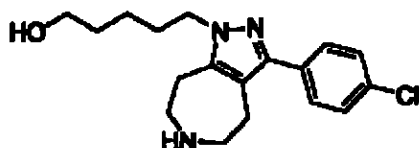
El compuesto del título (0.0051 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxycarbonil-butil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 82), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄ClN₃O₂, 361.16; encontrada, *m/z* 362.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.45-7.40 (m, 4H), 4.13 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.04-3.03 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.34 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H).

Ejemplo 86

5

**Acido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-
pentanoico**

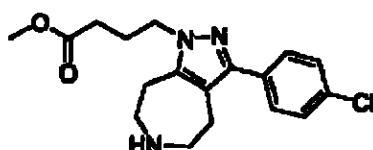
El éster metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
 10 4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanoico (ejemplo 85, 0.014 g) se hidrolizó y se
 desprotegió como en el ejemplo 83, para producir el compuesto del título
 (0.0014 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14;
 encontrada, m/z 348.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.43 (m,
 4H), 4.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.17-3.16
 15 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.60-1.57
 (m, 2H).

Ejemplo 875 **5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentan-1-ol**

El éster metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanoico (ejemplo 85, 0.015 g) se redujo como en el ejemplo 84, para producir el compuesto del título (0.0063 g) como un

10 aceite incoloro. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{24}ClN_3O$, 333.16; encontrada, m/z 334.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.40 (m, 4H), 4.13 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 4H), 2.78-2.75 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H).

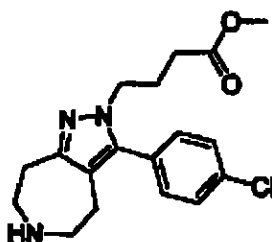
15

Ejemplo 8820 **Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico**

El compuesto del título (0.003 g) se preparó de éster ter-butílico

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando 4-clorobutirato de metilo (0.8 mL) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metoxycarbonil-propil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347.14; encontrada, *m/z* 348.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.31 (m, 4H), 4.07 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.25 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H).

10

Ejemplo 89

15

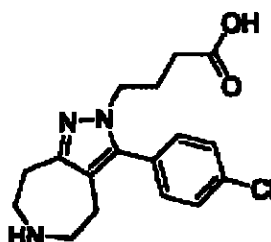
Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico

El compuesto del título (0.003 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metoxycarbonil-propil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 88), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347.14; encontrada, *m/z* 348.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.45-7.42 (m,

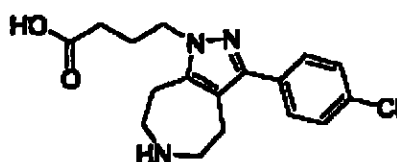
20

2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 3.91 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.07 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H).

5

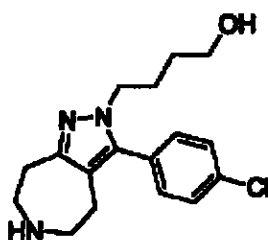
Ejemplo 9010 **Acido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico**

El éster metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico (ejemplo 89, 0.006 g), se hidrolizó como en el ejemplo 83 para producir el compuesto del título (0.005 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333.12; encontrada, m/z 334.1 $[M+H]^+$.
 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.55-7.52 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 3.98 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 4H).

Ejemplo 915 **Acido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico**

El éster metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico (ejemplo 88, 0.009 g), se hidrolizó como en el ejemplo 83 para producir el compuesto del título (0.003 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333.12; encontrada, m/z 334.1[M+H]⁺, m/z 332.0 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.46-7.44 (m, 4H), 4.17 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H).

15

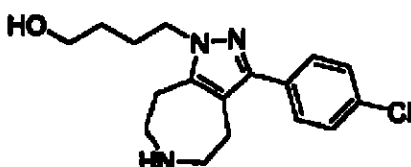
Ejemplo 9220 **4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butan-1-ol**

El éster metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico (ejemplo 89, 0.006 g), se redujo como en

el ejemplo 84 para producir el compuesto del título, como un sólido blanco (0.001 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319.15; encontrada, m/z 320.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 4H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 2H).

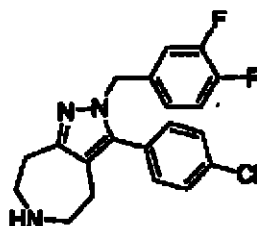
Ejemplo 93

10



4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butan-1-ol

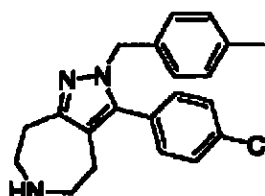
El éster metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico (ejemplo 88, 0.02 g) se redujo y se desprotegió como en el ejemplo 84, para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.007 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319.15; encontrada, m/z 320.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.36-7.31 (m, 4H), 4.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 94

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

El compuesto del título (0.001 g) se preparó de éster *ter*-butílico
 10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-difluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-
 triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 78), de acuerdo con el ejemplo 59, paso
 E. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373.12; encontrada,
m/z 374.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.41-7.36 (m, 2H), 7.15-7.10
 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 5.06 (s, 2H),
 15 3.17-3.15 (m, 2H), 09-3.05 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H).

Ejemplo 95

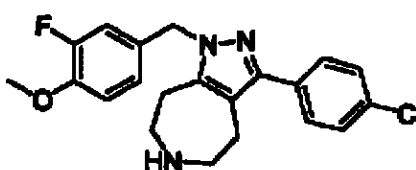
5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.005 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 77), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).

15

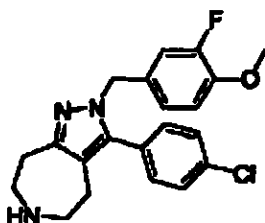
Ejemplo 96**3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.021 g) se preparó de éster *ter*-butílico

20

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.35 g), usando bromuro de 3-fluoro-4-metoxibencilo (0.25 g) en lugar de cloruro de bencilo. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁ClFN₃O, 385.14; encontrada, *m/z* 386.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): 154.2, 152.2, 149.1, 148.1, 143.5, 134.2, 132.9, 131.1, 131.0, 130.5, 129.1, 123.3, 118.7, 115.0, 114.8, 114.4, 56.2, 52.4, 49.9, 28.8, 27.3.

Ejemplo 97

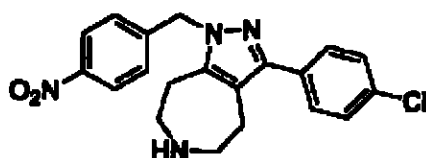


3-(4-Cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

El compuesto del título (0.017 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-

1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 96), de acuerdo con el ejemplo 59, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3O$, 385.14; encontrada, m/z 386.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.45 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD): 154.9, 153.8, 153.0, 148.9, 142.5, 136.6, 133.0, 132.1, 130.5, 130.0, 129.4, 124.3, 120.7, 116.0, 115.8, 115.1, 57.1, 53.3, 51.3, 32.7, 28.0.

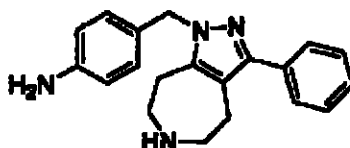
10

Ejemplo 98**3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-nitro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

15

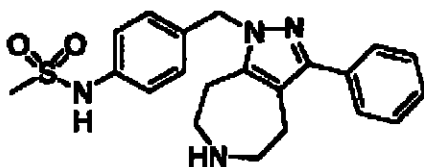
El compuesto del título (0.004 g) se preparó de éster ter-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.3 g), usando bromuro de 4-nitrobencilo (0.3 g) en lugar de cloruro de bencilo. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClN_4O_2$, 382.12; encontrada, m/z 383.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.23-8.19 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H).

20

Ejempl 99

5 **4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenilamina**

Se disolvió éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-nitro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 98, 70 mg) en 25 mL de EtOH anhidro, y se trató con paladio al 10% en carbón (20 mg). La mezcla se sometió a hidrógeno durante 4 h a 2.1 kg/cm². La mezcla se filtró a través de tierra diatomea. El filtrado se concentró y se secó mediante la línea de vacío para producir 55 mg de éster *ter*-butílico de ácido 1-(4-amino-bencil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. La anilina intermediaria se disolvió entonces en 1 mL de MeOH y se trató con 5 mL de HCl 1 N en Et₂O. Después de 6 h, el material volátil se removió al vacío. El semisólido amarillo resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ /NH₃ 2M en MeOH, 9:1) para producir 0.007 g del compuesto del título, como un sólido amarillo claro. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₂N₄, 318.18; encontrada, *m/z* 319.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 4H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H).

Ejemplo 100

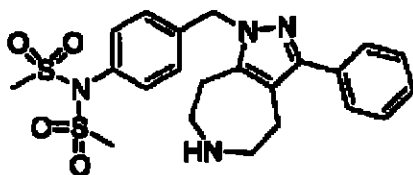
5 **N-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-**
metanosulfonamida

A una solución de 0.022 g de éster *ter*-butílico de ácido 1-(4-amino-bencil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico
 10 (ejemplo 99) en DMF (1 mL), se le agregó 1 equivalente de trietilamina. Después de 5 min, se le agregó 1 equivalente de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se purificó por TLC preparativa (EtOAc
 15 50% /hexano) para dar éster *ter*-butílico de ácido 1-(4-metanosulfonilamino-bencil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Este monomesilato se disolvió entonces en CH₂Cl₂/MeOH (2 mL) 9:1, y se trató con 3 mL de HCl 1 N en Et₂O. Después de 6 h, el material volátil se removió al vacío. El aceite resultante se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ /NH₃ 2M en
 20 MeOH, 9:1), para producir 0.004 g del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₄N₄O₂S, 396.16; encontrada, *m/z* 397.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.42 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.13-7.10

(m, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H).

Ejemplo 101

5



N,N-[4-(3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]- dimetanosulfonamida

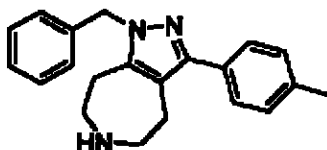
10

Se disolvió éster *ter*-butilico de ácido 1-(4-amino-bencil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 99, 0.05 mmol) en 1 mL de DMF, y se trató con 1 equivalente de trietilamina. Después de 5 min, se le agregaron 1.5 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se purificó por TLC preparativa (EtOAc 50% /hexano) para dar el éster *ter*-butilico de ácido 1-(4-dimetanosulfonilamino-bencil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El intermediario se disolvió entonces en 2 mL de CH₂Cl₂/MeOH 9:1 y se trató con 3 mL de HCl 1 N en Et₂O. Después de 6 h, el material volátil se removió al vacío. El aceite crudo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ / NH₃ 2M en MeOH, 9:1), para producir 0.006 g del

20

compuesto del título como un sólido blanquecino. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_4O_4S_2$, 474.14; encontrada, m/z 475.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 4H),
 5 2.92 (s, 6H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H).

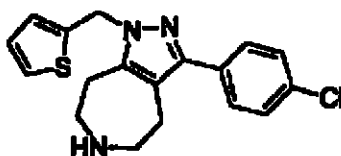
Ejemplo 102



10

1-Bencil-3-p-tolil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.2 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico (ejemplo 59, paso B; 10 mmol) como en el
 15 ejemplo 59, pasos C a E, usando cloruro de 4-metil-benzoilo (11 mmol) en lugar de cloruro de 4-cloro-benzoilo. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}N_3$, 317.19; encontrada, m/z 318.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.34-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.10-7.09 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.11-3.09 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H),
 20 2.30 (s, 3H).

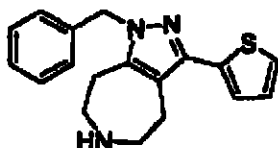
Ejemplo 103**5 3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

Paso A. 1-(4-Clorofenil)-2-diazo-etanona: A una solución de diazometano (33.2 mmol) en Et₂O (70 mL) se le agregó trietilamina (33.2 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se le agregó lentamente cloruro de 4-
10 clorobenzoilo (30 mmol) en Et₂O (30 mL). La mezcla se calentó entonces a t.a. y se agitó durante 1 h. Después de filtrar la mezcla, el filtrado transparente se concentró para dar el compuesto deseado crudo (5.4 g).

Paso B. Ester ter-butilico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico : A una mezcla a 0 °C de éster
15 ter-butilico de ácido 4-oxo-piperidin 1-carboxílico (20 mmol) en Et₂O (150 mL), se le agregó una solución de BF₃-Et₂O (30 mmol) en Et₂O (150 mL), seguida por una solución del producto del paso A (21 mmol) en Et₂O (150 mL). Después de terminar la adición, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. Se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200
20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo resultante se diluyó con MeOH (100 mL). Se le agregó hidrazina (3 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc/CH₂Cl₂) dio el compuesto deseado (1.8 g).

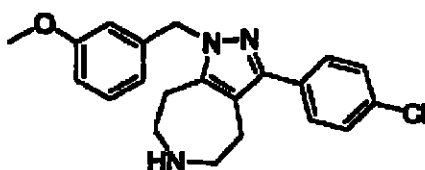
Paso C. El producto del paso B (0.2 mmol) se mezcló con 2-clorometil-tiofeno (0.3 mmol) en DMF (2 mL) y entonces se le agregó Cs₂CO₃ (0.3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Después de concentrar y purificar por cromatografía en SiO₂ (EtOAc/hexano), se obtuvo 3-(4-clorofenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. El intermediario se trató con TFA (1 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL) durante 4 h. Después de concentrar la mezcla de reacción se obtuvo el compuesto del título (0.029 g). La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₈ClN₃O, 343.09; encontrada, *m/z* 344.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J*=3.5 1.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H).

Los compuestos de los ejemplos 104 a 155 se prepararon usando el procedimiento descrito en el ejemplo 103, a menos que se indique de otra manera.

Ejemplo 104**5 1-Bencil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (28 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-tiofen-2-il-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, como se describe en el ejemplo 103, usando cloruro de tiofeno-2-carbonilo (5 mmol) en lugar de cloruro de 4-clorobenzoilo, y cloruro de bencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{19}N_3S$, 309.13; encontrada, m/z 310.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.27-7.01 (m, 8H), 5.28 (s, 2H), 3.26-3.24 (br m, 2H), 3.18-3.16 (br m, 2H), 3.11-3.09 (br m, 2H), 2.96-2.94 (br m, 2H).

15

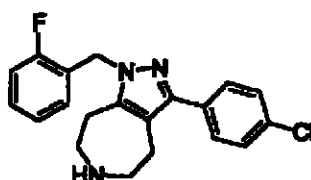
Ejemplo 105**20 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.095 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico (ejemplo 103, paso B; 1 mmol), usando cloruro de 3-metoxi-bencilo (1.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; encontrada, m/z 368.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.46 (br m, 2H), 3.44-3.42 (br m, 2H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.16-3.14 (br m, 2H).

Ejemplo 106

10

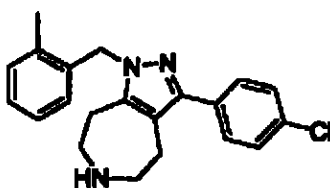


3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (0.042 g) se preparó de éster ter-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 2-fluorobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355.13; encontrada, m/z 356.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.55-7.48 (br m, 4H), 7.39-3.37 (br m, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.48-3.46 (br m, 2H), 3.40-3.38 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 3.13-3.11 (br m, 2H).

20

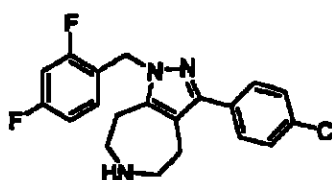
Ejemplo 107

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.03 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 2-metilbencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metil-bencil-)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.58 (d, *J*=7.5, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.42-3.39 (br m, 4H), 3.15-3.12 (br m, 4H), 2.40 (s, 3H).

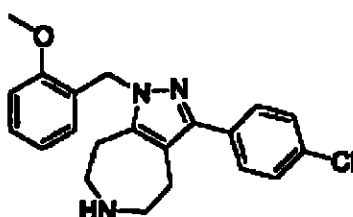
10

15

Ejemplo 108

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

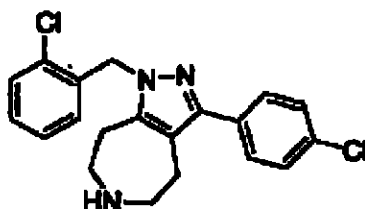
El compuesto del título (0.030 g) se preparó de éster *ter*-butillico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando bromuro de 2,4-difluorobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butillico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃,
 15 373.12; encontrada, *m/z* 374.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.52-7.49 (br m, 4H), 7.27-7.24 (br m, 1H), 7.01-6.99 (br m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.51-3.49 (br m, 2H), 3.43-3.40 (br m, 2H), 3.34-3.31 (br m, 2H), 3.11-3.09 (br m, 2H).

Ejempl 109

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.06 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.3 mmol), usando cloruro de 2-metoxibencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃O, 367.15; encontrada, *m/z* 368.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.74-2.69 (m, 4H).

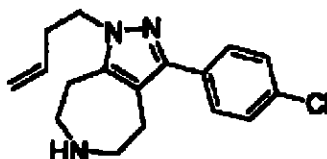
Ejemplo 110

5

1-(2-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.01 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 2-clorobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂ClN₃O, 371.10; encontrada, *m/z* 372.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.43-7.41 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.94-2.91 (br m, 4H), 2.79-7.77 (br m, 2H), 2.73-7.71 (br m, 2H).

15

Ejemplo 111

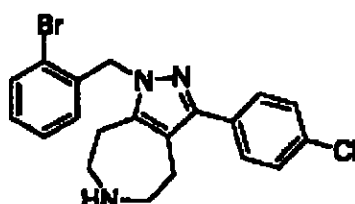
20

1-But-3-enil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.028 g) se preparó de éster *ter*-butílico

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 1-but-3-enilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂ClN₃O, 301.13; encontrada, *m/z* 302.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.75-6.67 (m, 1H), 5.02-5.00 (br m, 2H), 4.07 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.99-2.97 (br m, 2H), 2.91-2.89 (br m, 2H), 2.80-2.78 (br m, 2H), 2.71-2.69 (br m, 2H), 2.48 (q, *J*=7.3 Hz, 2H).

Ejemplo 112

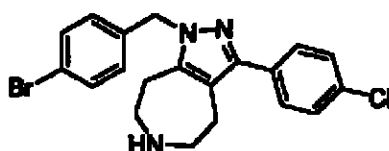


1-(2-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

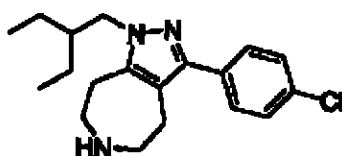
El compuesto del título (0.035 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando bromuro de 2-bromobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉BrClN₃, 415.05; encontrada, *m/z* 418.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53-7.27 (m, 6H), 6.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.50-3.48 (br m, 4H), 3.19-3.17 (br m, 4H).

161

Ejemplo 113**5 1-(4-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.032 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.3 mmol), usando bromuro de 4-bromobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉BrClN₃, 415.05; encontrada, *m/z* 418.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.48-7.40 (m, 6H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.32-3.30 (br m, 4H), 3.03-3.01 (br m, 4H).

15

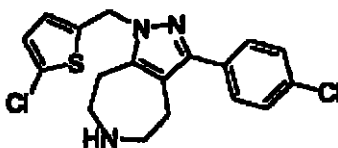
Ejemplo 114**3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-etil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

20

El compuesto del título (0.010 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando 1-bromo-2-etil-butano

(0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-4,5,7,8-tetrahydro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₆ClN₃, 331.18; encontrada, *m/z* 332.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.50-7.48 (br m, 4H), 4.11-4.09 (br m, 2H), 3.71-3.69 (br m, 2H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.26-3.24 (br m, 2H), 3.06-3.04 (br m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 4H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 6H).

Ejemplo 115



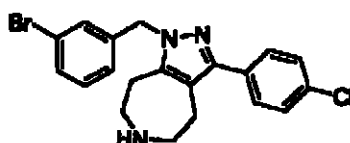
3-(4-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (0.029 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 5-cloro-tiofen-2-ilmetilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahydro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₇Cl₂N₃S, 377.05; encontrada, *m/z* 378.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.54-

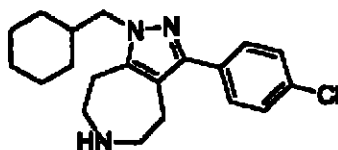
7.51 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 3.91 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.38-3.61 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H).

5

Ejemplo 116**1-(3-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

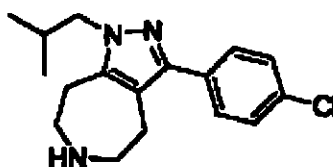
10

El compuesto del título (0.04 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 3-bromobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415.05; encontrada, m/z 416.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.50-6.86 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 3.30-3.27 (br m, 4H), 3.08-3.04 (m, 4H).

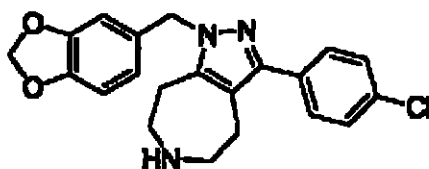
Ejemplo 117

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.09 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 170 mg), usando bromuro de ciclohexilmetilo (2 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₈ClN₃, 343.18; encontrada, *m/z* 344.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.94 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.44-3.40 (br m, 2H), 3.35-3.32 (br m, 2H), 3.17-3.14 (br m, 2H), 3.01-2.99 (br m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.52 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.17-1.10 (m, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H).

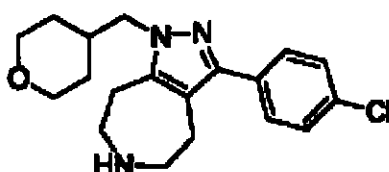
Ejemplo 118**5 3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.031 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando bromuro de isobutilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-isobutil-4,5,7,8-tetrahidro-2-*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico del paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂ClN₃, 303.15; encontrada, *m/z* 304.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.64 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.20 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.72-3.69 (br m, 2H), 3.62-3.60 (br m, 2H), 3.44-3.42 (br m, 2H), 3.29-3.27 (br m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 119

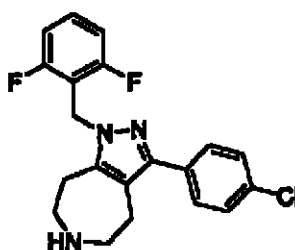
5 **1-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

El compuesto del título (0.035 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-
 10 carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-ylmetilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butilico de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1-,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta
 15 calculada para C₂₁H₂₀ClN₃O-2, 381.12; encontrada, *m/z* 382.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.32 (m, 4H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.54-6.61 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.81-2.79 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H).

Ejemplo 120

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

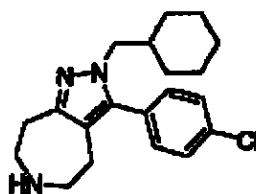
El compuesto del título se preparó de éster *ter*-butílico de ácido
3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico
10 (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando el éster de tetrahidro-piran-4-ilmetilo
de ácido tolueno-4-sulfónico (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. El
compuesto del título se obtuvo como una mezcla 2:1 (25 mg) con 3-(4-cloro-
fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.
Datos para la mezcla: MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄ClN₃O,
15 345.16; encontrada, *m/z* 346.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.47-
7.23 (m, 4H), 4.10-3.78 (m, 4H), 3.37-3.14 (m, 8H), 3.06-2.67 (m, 2H), 2.02-
1.93 (m, 1H), 1.42-0.97 (m, 4H).

Ejemplo 121

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.07 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 1 mmol), usando cloruro de 2,6-difluoro-bencilo (1.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-clorofenil)-2-(2,6-difluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373.12; encontrada, *m/z* 374.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.34-7.30 (m, 5H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 2.94-2.92 (m, 2H).

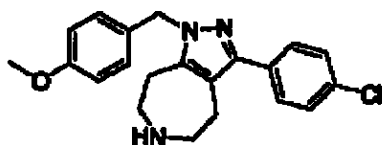
Ejemplo 122

5 **3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.06 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico (ejemplo 117) de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₆ClN₃, 343.18; encontrada, *m/z* 344.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.10 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.49-3.47 (br m, 2H), 3.37-3.35 (br m, 2H), 3.21-3.19 (br m, 2H), 3.03-3.01 (br m, 2H), 1.88-1.61 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H).

10

15

Ejemplo 123

20

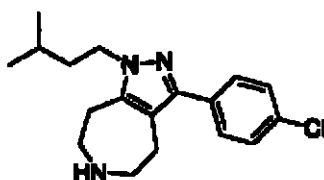
3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.1 g) se preparó de éster *ter*-butilico de

ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 1 mmol), usando cloruro de 4-metoxibencilo (1.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; encontrada, m/z 368.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.21-3.19 (br m, 2H), 3.18-3.16 (br m, 2H), 2.96-2.94 (br m, 2H).

Ejemplo 124

10

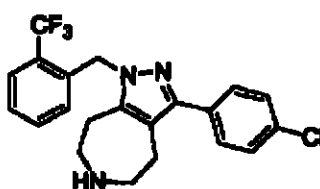


3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (0.030 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando 1-bromo-3-metil-butano (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{24}ClN_3$, 317.17; encontrada, m/z 318.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.56-7.54 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.57-3.55 (br m, 2H), 3.44-3.42 (br m, 2H), 3.40-3.38 (br m, 2H), 3.29-3.27 (br m, 2H), 1.79-1.77 (br m, 1H), 1.02 (d, $J=4.5$ Hz, 6H).

20

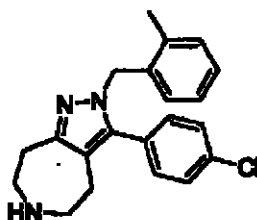
Ejemplo 125

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

El compuesto del título (0.04 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando bromuro de 2-trifluorometilbencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₁₉ClF₃N-3, 405.12; encontrada, *m/z* 406.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.45 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.25-7.24 (br m, 3H), 7.18-7.16 (br m, 3H), 6.46-6.44 (br m, 1H), 5.43-5.41 (s, 2H), 3.14-3.11 (br m, 4H), 2.89-2.87 (br m, 4H).

10

15

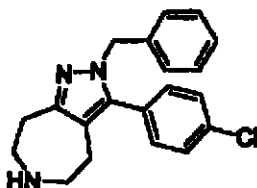
Ejemplo 126

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.020 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metil-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 107), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.60 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

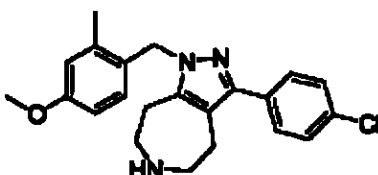
20

Ejemplo 127**2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.018 g) se preparó de éster *ter*-butílico

de ácido 2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso D), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₀ClN₃, 337.13; encontrada, *m/z* 338.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.30-7.28 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 2H).

Ejemplo 128



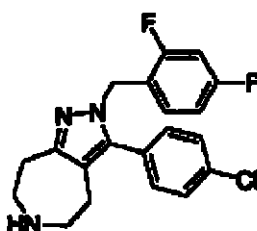
3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

A una solución de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.4 mmol) en tolueno (3 mL), se le agregó cloruro de 4-metoxi-2-metil-bencilo (0.9 mmol) y cianometilen-tri-*n*-butilfosforano (1 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de concentración y purificación (SiO₂, EtOAc/hexano) se obtuvo el éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (54 mg). También se obtuvo el otro regioisómero, éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno-6-carboxílico (86 mg). El éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (20 mg) se trató con TFA (1 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL) durante 4 h. El compuesto del título se obtuvo después de concentrar la mezcla de reacción

5 (0.02 g). MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₄ClN₃O, 381.16; encontrada, *m/z* 382.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.68-6.66 (br m, 1H), 6.54-6.52 (br m, 1H), 6.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.81-2.79 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 4H).

10

Ejemplo 129

15 **3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,4-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

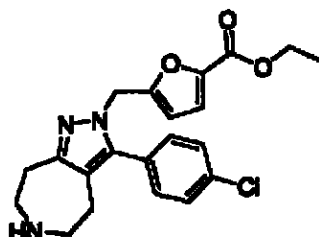
El compuesto del título (0.016 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 108; 0.2 mmol), de acuerdo con el

20 método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373.12; encontrada, *m/z* 374.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.96-6.88

(m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.46-3.44 (br m, 2H), 3.34-3.32 (br m, 2H), 3.23-3.21 (br m, 2H), 2.86-2.84 (br m, 2H).

Ejemplo 130

5

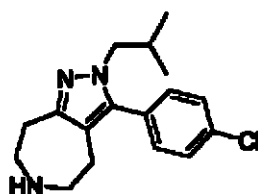


Ester etílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-
azulen-2-ilmetil]-furan-2-carboxílico

10

El compuesto del título (0.008 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando éster etílico de ácido 5-cloro-furan-2-carboxílico (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃O₃, 399.13; encontrada, *m/z* 400.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.21 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 2H).

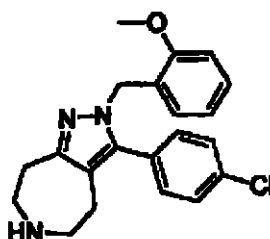
20

Ejemplo 131

5 **3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.010 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-isobutil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 118, paso C), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂ClN₃, 303.15; encontrada, *m/z* 304.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.58-7.56 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 3.81 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 0.74 (d, *J*=6.7 Hz, 6H).

15

Ejemplo 132

20

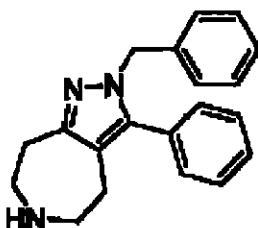
3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.040 g) se preparó de éster *ter*-butílico

de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 109), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399.13; encontrada, m/z 368.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.26 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 2H).

Ejemplo 133

10



2-Bencil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

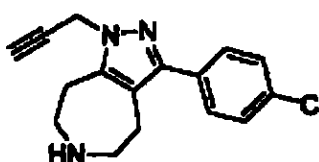
15

A una solución de éster *ter*-butílico de ácido 2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (0.1 mmol) (ejemplo 59, paso D) en THF (25 mL), se le agregó hidruro de litio y aluminio (100 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se le agregó agua (1 mL) y la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Después de purificación (SiO_2 , EtOAc/hexano), se obtuvo el éster *ter*-butílico de ácido 2-bencil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El intermediario se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL) y se le agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción

20

se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}N_3$, 303.17; encontrada, m/z 304.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.38-7.35 (m, 3H), 7.19-7.18 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.13 (s, 2H),
 5 3.35-3.21 (br m, 6H), 3.34-3.30 (br m, 2H), 2.81-2.79 (br m, 2H).

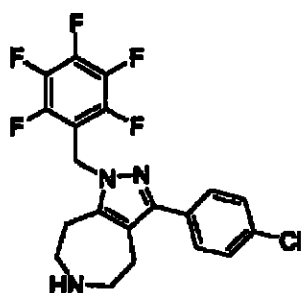
Ejemplo 134



10

3-(4-Cloro-fenil)-1-prop-2-inil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.014 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 2-propinilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{16}ClN_3$, 285.10; encontrada, m/z 286.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.32 (m, 4H), 7.13 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J=6.4$ Hz, 2H),
 15 2.93-2.91 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H).

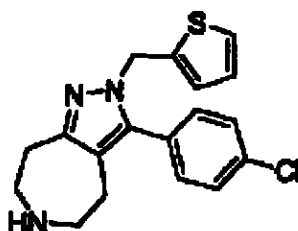
Ejemplo 135

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-pentafluorofenilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

10 El compuesto del título (0.02 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de pentafluorofenilmetilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-

15 fenil)-2-pentafluorofenilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{15}ClF_5N_3$, 427.09; encontrada, m/z 428.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.30 (br s, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.01 (br s, 4H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H).

Ejemplo 136

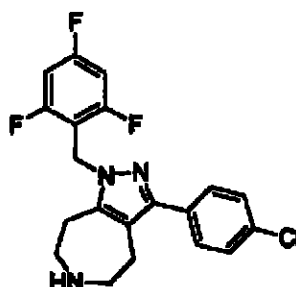
5

3-(4-Cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.010 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-
10 azuleno-6-carboxílico de acuerdo con el método del ejemplo 103. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₈ClN₃S, 343.09; encontrada, *m/z* 344.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, *J*=5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=3.5, 1.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H),
15 2.85-2.83 (m, 2H).

Ejemplo 137

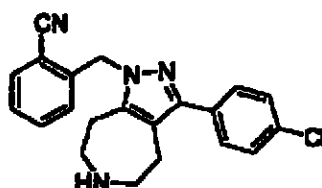
5



3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

10 El compuesto del título (0.027 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 2,4,6-trifluorobencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₇ClF₃N₃, 391.11; encontrada, *m/z* 392.1 [M+H]⁺. ¹H RMN

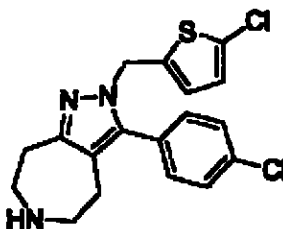
15 (500 MHz, CD₃OD): 7.30-7.26 (m, 4H), 6.80-6.78 (br m, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H).

Ejemplo 138

5

2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-
benzonitrilo

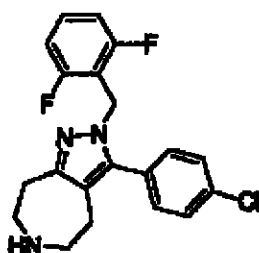
El compuesto del título (0.032 g) se preparó de éster *ter*-butílico
 10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-8-
 carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol) usando 2-cloro-benzonitrilo (0.3
 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para
 $C_{21}H_{19}ClN_4$, 362.13; encontrada, m/z 363.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz,
 CD_3OD): 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68-7.66 (br m, 1H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.46
 15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.51-3.49 (br m, 2H),
 3.43-3.41 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 3.13-3.11 (br m, 2H).

Ejemplo 139

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

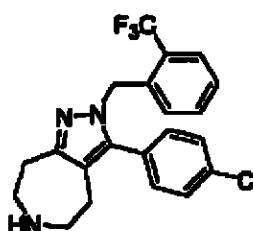
El compuesto del título (0.009 g) se preparó de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-
triazazuleno-6-carboxílico (ejemplo 115), de acuerdo con el método de
desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada
para C₁₈H₁₇Cl₂N₃S, 377.05; encontrada, *m/z* 378.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500
MHz, CD₃OD): 7.47-7.44 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.65 (d, *J*=3.8 Hz, 1H),
15 6.44 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H),
3.07-3.05 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H).

Ejemplo 140

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,6-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

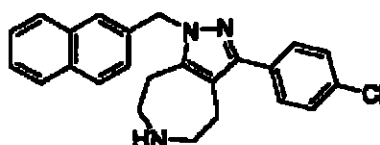
El compuesto del título (0.036 g) se preparó de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-difluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-
triazazuleno-6-carboxílico (ejemplo 121, paso C), de acuerdo con el método
de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada
para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373.12; encontrada, *m/z* 374.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500
15 MHz, CD₃OD): 7.44-7.42 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.79 (m, 2H), 5.14 (s,
2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.69-2.67 (m,
2H).

Ejemplo 141

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

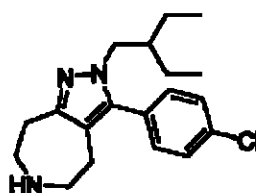
El compuesto del título (0.021 g) se preparó de éster *ter*-butílico
 10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-
 triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 125), de acuerdo con el método de
 desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada
 para C₂₁H₁₉ClF₃N₃, 405.12; encontrada, *m/z* 406.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400
 MHz, CD₃OD): 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m,
 15 3H), 7.27 (d, *J*=8.1, 2H), 6.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.51-3.49 (br m,
 2H), 3.42-3.40 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 2.94-2.92 (br m, 2H).

Ejemplo 142

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.043 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de naftalen-2-ilmetilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₄H₂₂ClN₃, 387.15; encontrada, *m/z* 388.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.74-7.69 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 4H).

15

Ejemplo 143

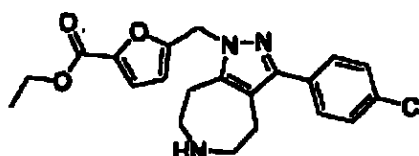
20 **3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.012 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-

azuleno-6-carboxílico (ejemplo 114), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{28}ClN_3$, 331.18; encontrada, m/z 332.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.50-7.25 (br m, 4H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.22-3.20 (br m, 2H), 3.09-3.07 (br m, 2H), 2.73-2.71 (br m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 4H), 0.82-0.55 (m, 6H).

Ejemplo 144

10

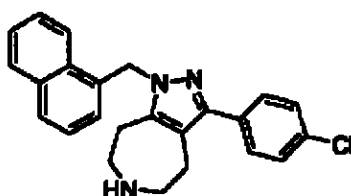


Ester etílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico

15

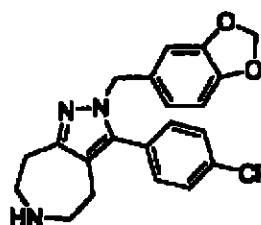
El compuesto del título (0.017 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 130), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399.13; encontrada, m/z 400.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.32 (m, 4H), 7.06 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 2H).

20

Ejemplo 145

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-1-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

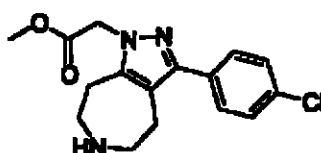
El compuesto del título (0.015 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 1-naftalen-10 metilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₄H₂₂ClN₃, 387.15; encontrada, *m/z* 388.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.79-7.18 (m, 15 11H), 5.74 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.21-3.19 (br m, 2H), 3.10-3.08 (br m, 2H), 2.92-2.90 (br m, 2H), 2.84-2.82 (br m, 2H).

Ejemplo 146

5

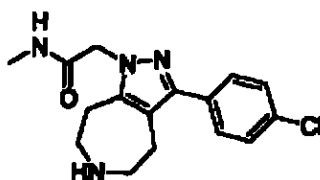
2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

El compuesto del título (0.021 g) se preparó de éster *ter*-butilico
10 de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-
1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 119), de acuerdo con el método de
desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada
para C₂₁H₂₀ClN₃O₂, 381.12; encontrada, *m/z* 382.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500
MHz, CD₃OD): 7.37-7.34 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 6.57 (d, *J*=7.9 Hz, 1H),
15 6.31-6.29 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.82-2.80 (m,
5H), 2.42-2.41 (m, 2H).

Ejemplo 147

5 **Ester metílico del ácido [3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-**
azulen-1-il]-acético

El compuesto del título (0.09 g) se preparó de éster *ter*-butílico
de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-
10 carboxílico (ejemplo 103, paso B; 1 mmol), usando éster metílico de ácido 2-
bromoacético (1.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa
exacta calculada para C₁₈H₁₈ClN₃O₂, 319.11; encontrada, *m/z* 320.2 [M+H]⁺.
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2H),
4.93 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.27-3.25 (br m, 2H), 3.19-3.17 (br m, 2H), 3.04-3.03
15 (br m, 2H), 2.90-2.88 (br m, 2H).

Ejemplo 148

5 **2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-N-metil-**
acetamida

A una solución de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-metilcarbamoilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (44 mg) (ejemplo 147) en THF (0.5 mL), se le agregó NaOH ac. 8% (0.3 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h y después se acidificó con HCl 1 N (0.5 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 2 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se diluyó con CH₃CN (0.5 mL) y se trató con DCC (26 mg) y HOBT (18 mg). Después de 2 h a t.a., se le agregó una solución de clorhidrato de metilamina (70 mg) en H₂O (0.3 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La concentración de la mezcla de reacción y la purificación del residuo por cromatografía en SiO₂ (EtOAc/hexano) dio el éster *ter*-butilico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-metilcarbamoil-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El intermediario se trató con TFA (1 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL) durante 4 h, y la solución se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g). MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₉ClN₄O, 318.12; encontrada, *m/z* 319.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.41-7.32 (m,

10

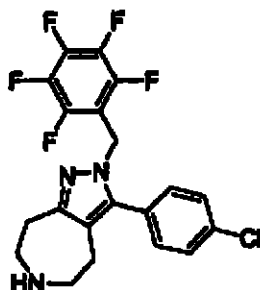
15

20

4H), 5.94 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.77-2.71 (m, 7H).

Ejemplo 149

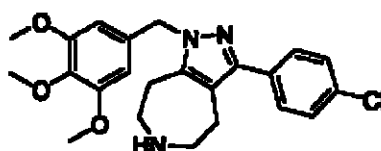
5



3-(4-Cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza- azuleno

10

El compuesto del título (0.016 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 135), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{15}ClF_5N_3$, 427.09; encontrada, m/z 428.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H).

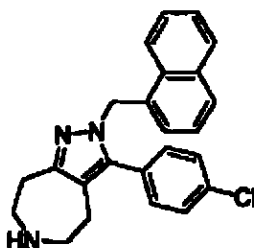
Ejemplo 150

5 **3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

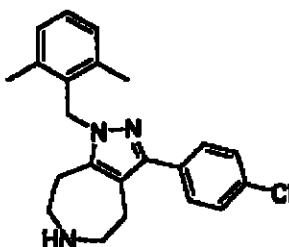
El compuesto del título (0.006 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2-,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₃H₂₆ClN₃O₃,
15 427.17; encontrada, *m/z* 428.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.51-7.49 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 6H), 2.81-2.79 (m, 2H).

Ejemplo 151

5

**3-(4-Cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (0.015 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-
 10 azuleno-6-carboxílico (ejemplo 145), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₄H₂₂ClN₃, 387.15; encontrada, *m/z* 388.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.78-7.75 (m, 2H), 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.00 (td, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 2H), 6.69-6.67 (dd, *J*=7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 2H).
 15

Ejemplo 152

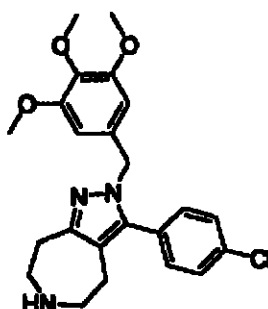
5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-dimetil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

El compuesto del título (0.018 g) se preparó de éster *ter*-butilico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-
carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 2,6-dimetil-
bencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta
calculada para C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17; encontrada, *m/z* 366.2 [M+H]⁺. ¹H RMN
(500 MHz, CD₃OD): 7.48-7.45 (m, 4H), 7.17-7.15 (br m, 1H), 7.11-7.09 (m,
15 2H), 5.51 (s, 2H), 3.43-3.41 (br m, 2H), 3.39-3.37 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m,
2H), 3.10-3.08 (br m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 153

5

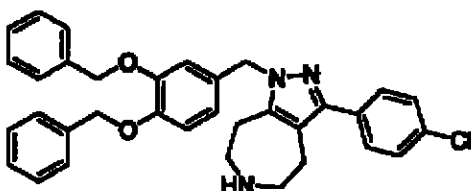


**3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

10

El compuesto del título (25 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 150), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$, 427.17; encontrada, m/z 428.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500

15 MHz, CD_3OD): 7.39-7.36 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.59 (s, 9H), 2.90-2.70 (m, 6H), 2.46-2.44 (m, 2H).

Ejemplo 154

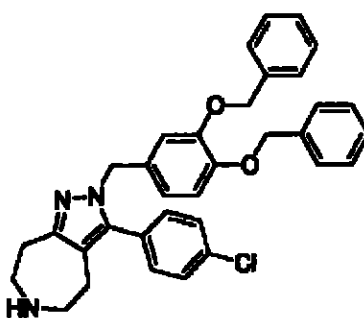
5 1-(3,4-Bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

El compuesto del título (22 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.2 mmol), usando cloruro de 3,4-bis(benciloxi)bencilo (0.3 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción también produjo el éster *ter*-butílico de ácido 2-(3,4-bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para

15 C₃₄H₃₂ClN₃O₂, 549.22; encontrada, *m/z* 550.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.36-7.16 (m, 14H), 6.86 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.65 (m, 4H).

Ejemplo 155

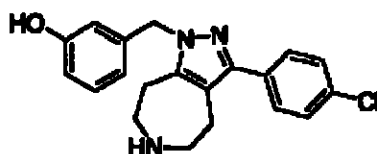
5



2-(3,4-Bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10 El compuesto del título (20 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 2-(3,4-bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 154), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{34}H_{32}ClN_3O_2$, 549.22; encontrada, m/z 550.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500

15 MHz, CD_3OD): 7.43-7.30 (m, 12H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.47-6.46 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H).

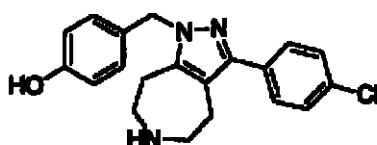
Ejemplo 156

5 **3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol**

Una solución de 3-(4-cloro-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 105, 0.1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se enfrió a 0 °C y se le agregó BBr₃ 1M en CH₂Cl₂ (0.5 mL). La mezcla se dejó

10 calentar a 25 °C. Después de 2 h se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea (NH₃ 2M en MeOH /CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (10 mg). MS (ESI):

15 masa exacta calculada para C₂₀H₂₀ClN₃O, 353.13; encontrada, *m/z* 354.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.03 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.39-6.37 (br m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.81-2.78 (br m, 4H), 2.74-2.72 (br m, 2H), 2.70-2.68 (br m, 2H).

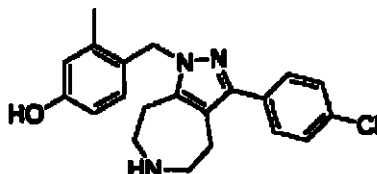
Ejemplo 157

5 **4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol**

El compuesto del título (10 mg) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido (4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 123, 0.1 mmol) como en el ejemplo 156. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353.13; encontrada, m/z 354.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.77-2.75 (br m, 6H), 2.67-2.65 (br m, 2H).

10

15

Ejemplo 158

20 **4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-3-metil-fenol**

El compuesto del título (8 mg) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido (4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-

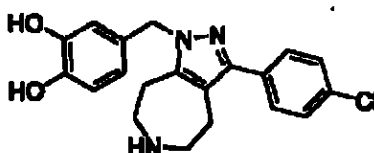
triazazuleno-6-carboxílico (ejemplo 128, 34 mg) como en el ejemplo 156.

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; encontrada, m/z 368.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.33-7.32 (m,

2H), 6.54-6.52 (br m, 1H), 6.41-6.39 (br m, 1H), 6.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.17

5 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H).

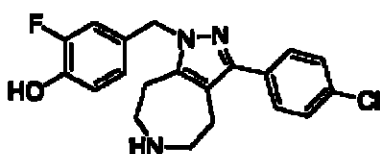
Ejemplo 159



10

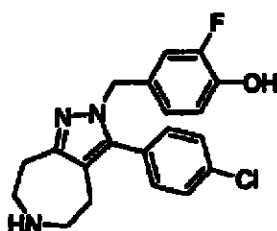
4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benceno-1,2-diol

Una solución de éster *ter*-butilico del ácido 1-(3,4-bis-benciloxi-
15 bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-carboxílico
(ejemplo 154, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), se enfrió a 0 °C y se le agregó
 BBr_3 1M en CH_2Cl_2 (0.5 mL). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó a t.a.
durante 1 h. El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con
agua y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (25 mg). MS (ESI):
20 masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$, 369.12; encontrada, m/z 370.0
 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.44-7.42 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 2H),
6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H),
5.18 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H).

Ejempl 160

5 **4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-fluoro-**
fenol

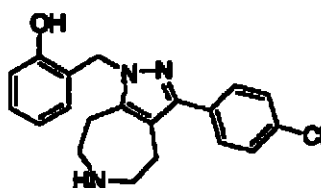
A una solución a 0 °C de 0.022 g de 3-(4-cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 96) en
 10 CH₂Cl₂ (20 mL), se le agregó lentamente BBr₃ (0.13 mL). Después de 1 h, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 18 h. Entonces se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó agregando 5 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ metanólico (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite crudo se
 15 purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ / NH₃ 2M en MeOH, 9:1) para producir el compuesto del título (0.016 g), como un sólido de color canela. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₁₉ClFN₃O, 371.12; encontrada, *m/z* 372.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.50-7.42 (m, 4H), 6.86-6.79 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.96-2.95 (m, 4H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.81-
 20 2.79 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD): 154.2, 151.8, 149.6, 146.1, 146.0, 143.8, 134.8, 133.4, 131.1, 130.3, 130.2, 129.7, 124.0, 119.1, 115.6, 115.4, 53.1, 50.4, 29.0, 27.5.

Ejemplo 161

5

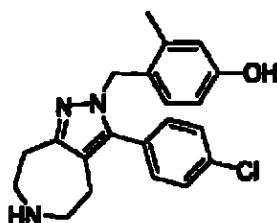
4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-2-fluoro-fenol

Se desmetiló 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-
 10 2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 97, 0.12 g) como en el
 ejemplo 160, para producir el compuesto del título (0.027 g) como un sólido
 blanquecino. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_3O$, 371.12;
 encontrada, m/z 372.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.44 (m,
 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.75 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.53-6.50 (m
 15 1H), 5.04 (s, 2H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H),
 2.55-2.52 (m, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD): 154.2, 153.7, 152.3, 146.5,
 146.4, 142.4, 136.6, 133.1, 130.6, 130.5, 130.1, 124.5, 120.7, 119.2, 116.0,
 115.9, 53.4, 51.2, 32.6, 28.0.

Ejemplo 162**5 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol**

El compuesto del título (13 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(2-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 109, 0.1 mmol), como en el ejemplo 156.

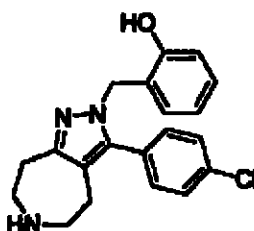
- 10 MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353.13; encontrada, m/z 354.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.91-2.80 (br m, 6H), 2.68-2.66 (m, 2H).

208
205**Ejemplo 163**

5

4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-3-metil-fenol

El compuesto del título (14 mg) se preparó de éster *ter*-butilico
 10 de ácido (4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
 triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 128, 42 mg), como en el ejemplo 156.
 MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; encontrada, m/z
 368.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.33-7.30 (m, 2H), 7.07-7.08 (m,
 2H), 6.43 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=8.4$, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (d, $J=8.4$ Hz,
 15 1H), 4.96 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 1.89 (s,
 3H).

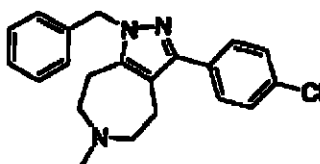
Ejemplo 164

5

2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-fenol

El compuesto del título (8 mg) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 132, 30 mg), como en el ejemplo 156. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353.13; encontrada, m/z 354.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.11-3.00 (br m, 6H), 2.60-2.58 (m, 2H).

15

Ejemplo 165**1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

20

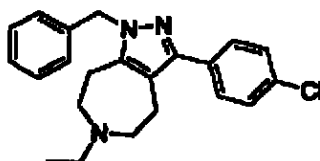
A una solución de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 59, paso E; 0.1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5

mL), se le agregó ácido acético (0.2 mmol), formaldehído (solución al 37% en agua, 0.037 mL) y NaBH(OAc)₃ (0.2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se
5 filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (NH₃ 2M en MeOH/CH₂Cl₂) produjo 0.015 g del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; encontrada, *m/z* 352.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.45-7.42 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.03-7.01 (br m, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.64-2.58 (m, 4H),
10 2.36 (s, 3H).

Los compuestos de los ejemplos 166 a 169 se sintetizaron usando el procedimiento descrito en el ejemplo 165, a menos que se indique de otra manera.

15

Ejemplo 166



1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

20

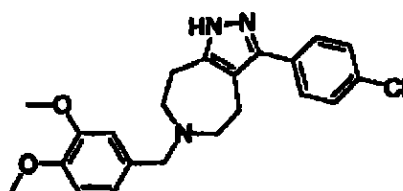
El compuesto del título (18 mg) se preparó usando acetaldehído (0.2 mmol) en lugar de formaldehído. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17; encontrada, *m/z* 366.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz,

2H
208

CDCl₃): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.03-7.01 (br m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.74-2.71 (m, 10H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

Ejemplo 167

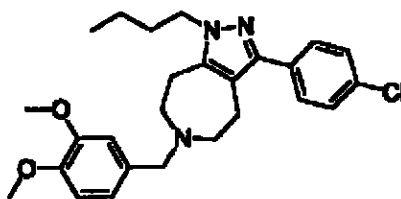
5



3-(4-Cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

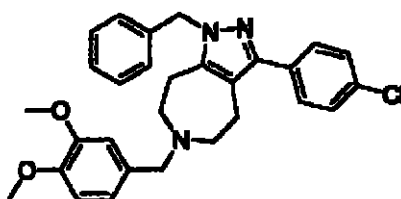
10

A una solución de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se le agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después de concentración se obtuvo el intermediario, 3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. El intermediario (0.1 mmol) se convirtió en el compuesto del título (16 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 165, usando 3,4-dimetoxi-benzaldehído (0.2 mmol) en lugar de formaldehído. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₄ClN₃O₂, 397.16; encontrada, m/z 398.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.35 (br m, 4H), 7.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.82-6.80 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 6.76-6.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.83-3.80 (s, 6H), 2.84-2.82 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 4H).

Ejemplo 168

5 **1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-**
 triaza-azuleno

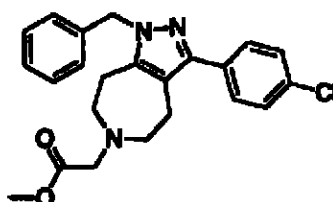
El compuesto del título (8 mg) se preparó de 1-butil-3-(4-cloro-
 fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 67, 14 mg), usando
 10 3,4-dimetoxi-benzaldehído (0.2 mmol) en lugar de formaldehído. MS (ESI):
 masa exacta calculada para $C_{28}H_{32}ClN_3O_2$, 453.22; encontrada, m/z 454.2
 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz,
 2H), 7.20 (s, 1H), 6.91-6.90 (br m, 1H), 6.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.2$
 Hz, 1H), 3.98 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 3.66 (s, 2H), 2.78-2.72
 15 (br m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

Ejemplo 169

5

1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

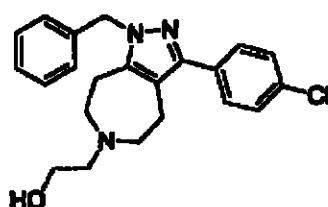
El compuesto del título se preparó (12 mg) de 1-bencil-3-(4-cloro-
10 fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 59, paso E; 0.1 mmol), usando 3,4-dimetoxi-benzaldehído (0.2 mmol) en lugar de formaldehído. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{29}H_{30}ClN_3O_2$, 487.20; encontrada, m/z 488.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.44-7.43 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 2H),
15 6.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.68-2.66 (m, 4H).

Ejemplo 170

5

Ester metílico del ácido [1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético

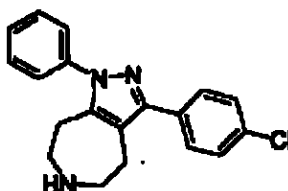
A una solución de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 10 1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 59, paso E; 1 mmol) en acetona (3 mL), se le
 agregó Na_2CO_3 (2 mmol) y éster bromoacético de metilo (2 mmol). La mezcla
 se agitó a t.a. durante 1 h. El compuesto del título se obtuvo (60 mg) después
 de concentración y purificación (SiO_2 , NH_3 2 M en MeOH / CH_2Cl_2). MS (ESI):
 masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 409.16; encontrada, m/z 410.1
 15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7.44-7.42 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H),
 7.25-7.23 (br m, 2H), 7.20-7.18 (br m, 1H), 7.02-6.99 (br m, 2H), 5.26 (s, 2H),
 3.64 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.81-2.79 (br m, 4H), 2.75-2.73 (br m, 2H), 2.70-2.68
 (br m, 2H).

Ejemplo 171

5

2-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-
etanol

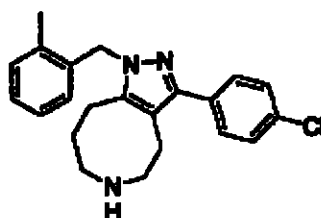
A una solución de éster metílico de ácido [1-bencil-3-(4-cloro-
10 fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético (ejemplo 170, 16
mg) en THF (1 mL), se le agregó hidruro de litio y aluminio (100 mg). La
mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se inactivó agregando H₂O
(0.1 mL). La concentración y purificación (SiO₂, NH₃ 2 M en MeOH /CH₂Cl₂)
dio el compuesto del título (5 mg). MS (ESI): masa exacta calculada para
15 C₂₂H₂₄ClN₃O, 381.16; encontrada, *m/z* 382.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz,
CDCl₃): 7.50-7.20 (m, 7H), 7.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.07-3.04 (m,
2H), 2.89-2.77 (m, 10H).

Ejemplo 172

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Una solución de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.3 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se trató con ácido fenilborónico (0.6 mmol), 10 piridina (0.6 mmol) y acetato de cobre (II) (4.5 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después de concentración y purificación (SiO₂, EtOAc/hexano), se obtuvo el éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Este intermediario se 15 diluyó entonces con CH₂Cl₂ (10 mL) y se le agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó (SiO₂, NH₃ 2 M en MeOH /CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (40 mg). MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₈ClN₃, 323.12; encontrada, *m/z* 324.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.46-7.40 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 5H), 20 3.09-3.07 (br m, 4H), 3.00-2.98 (br m, 2H), 3.92-2.90 (br m, 2H).

Ejemplo 173

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-1,2,6-triaza-
ciclopentacicloocteno

Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,7,8,9-hexahidro-1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno-6-carboxílico: A una solución a 0 °C de éster *ter*-butílico de ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico (ejemplo 59, paso B; 0.915 g) en Et₂O (30 mL), se le agregó BF₃·Et₂O (0.733 mL), seguido por una solución de 1-(4-clorofenil)-2-diazo-etanona (ejemplo 103, paso A; 4.5 mmol) en Et₂O (30 mL). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h.

15 Se le agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL), y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo resultante se diluyó con MeOH (50 mL) y se trató con hidrazina (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La concentración y purificación por cromatografía de vaporización instantánea (SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂) dio el éster deseado.

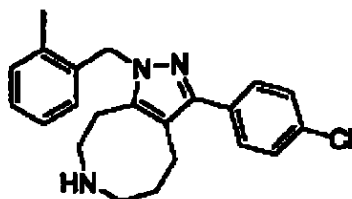
20 **Paso B.** Ester *ter*-butílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-1,4,5,7,8,9-hexahidro-1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno-6-carboxílico: Una solución del producto del paso A (0.2 mmol) en DMF (2 mL) se trató con cloruro de 2-metilbencilo (0.3 mmol), seguido por Cs₂CO₃ (0.3 mmol). La

mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La concentración y purificación por cromatografía (SiO₂, EtOAc/hexano) dio el intermediario objetivo.

Paso C. Una solución del producto del paso B en MeOH (20 mL) se trató con HCl (2 M en Et₂O, 1 mL) durante 16 h. El compuesto del título se
 5 obtuvo (24 mg) después de concentración y purificación por cromatografía (SiO₂, NH₃ 2 M en MeOH /CH₂Cl₂). La secuencia de reacción también produjo
 3-(4-cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-1,2,7-triaza-
 ciclopentacicloocteno (20 mg). MS (ESI): masa exacta calculada para
 C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17; encontrada, *m/z* 366.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz,
 10 CD₃OD): 7.51-7.50 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.25 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.13 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.01 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H).

Ejemplo 174

15

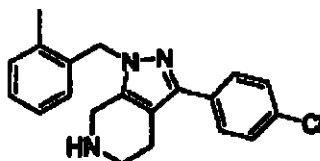


3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1*H*-1,2,7-triaza-
 20 ciclopentacicloocteno

El compuesto del título (20 mg) se obtuvo como en el ejemplo 173. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17; encontrada,

m/z 366.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.55-6.54 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.30-2.28 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H).

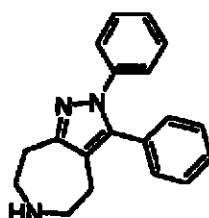
5

Ejemplo 175**3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina**

10

El compuesto del título (22 mg) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (0.858 g) y 1-(4-clorofenil)-2-diazo-etanona (ejemplo 103, paso A; 5.79 mmol), como en el ejemplo 173. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 337.13; encontrada, m/z 338.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.62-7.60 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.38 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

15

Ejemplo 176

5

2,3-Difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

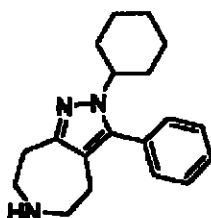
Paso A. Ester *ter*-butilico del ácido 3-oxo-2-fenil-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución del compuesto del ejemplo 59, paso A (3.13 g), en 80 mL de EtOH, se le agregaron 1.2 mL de fenilhidrazina. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 días y después se enfrió a t.a. y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en SiO₂ (EtOAc 0 a 80% /hexano), para producir 3.13 g del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₃N₃O₃, 329.17; encontrada, *m/z* 330.2 [M+H]⁺.

Paso B. Ester *ter*-butilico del ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución agitada del compuesto anterior (1.79 g) en 35 mL de CH₂Cl₂ se le agregaron 3.0 mL de *i*-Pr₂NEt y 3.05 g de N-feniltrifluorometanosulfonimida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y después se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 0 a 75% /hexano) produjo 1.88 g del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S, 461.12; encontrada, *m/z* 407.1 [M+H]⁺.

20

Paso C. Ester *ter*-butilico del ácido 2,3-difenil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución del compuesto anterior (0.28 g) en 5 mL de 1,4-dioxano, se le agregaron 0.29 g de K₃PO₄, 104.3 mg de ácido fenilborónico y 43.0 mg de PdCl₂dppf. La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Se le añadió más ácido fenilborónico (0.10 g) y PdCl₂dppf (26 mg) y la temperatura se elevó a 100 °C. Después de 12 h más, la mezcla se vació en agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se filtró a través de tierra diatomea y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 0 a 20% /hexano) produjo 158.8 mg del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389.21; encontrada, *m/z* 390.2 [M+H]⁺.

Paso D. A una solución agitada del compuesto anterior (158.8 mg) en 5 mL de EtOH se le agregaron 2 mL de HCl 1.0 M en Et₂O. La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h y se concentró al vacío para dar 75.6 mg del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₉N₃, 289.16; encontrada, *m/z* 290.2 [M+H]⁺, ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.41-7.38 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H).

Ejemplo 177

5

2-Ciclohexil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Clorhidrato de ciclohexil-hidrazina: A una solución de ciclohexanona (1.25 mL) en hexano (8 mL) se le agregaron 1.59 g de carbazato de *ter*-butilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 min y después se dejó enfriar a t.a. El precipitado blanco que se formó se removi6 por filtraci6n y se lav6 con hexano fr6o. El s6lido blanco se trat6 entonces con BH₃ (1.0 M en THF, 12 mL). Despu6s de agitar a t.a. durante 20 min, la mezcla se trat6 con 16 mL de HCl 6 N. La mezcla se calent6 a 110 °C durante 20 min y despu6s se concentr6 al vac6o. El residuo se trat6 con 30 mL de THF. El compuesto del t6tulo (1.82 g), un s6lido blanco, se recogió de esta mezcla por filtraci6n. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₆H₁₄N₂, 114.12; encontrada, *m/z* 115.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 3.05-2.99 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 5H).

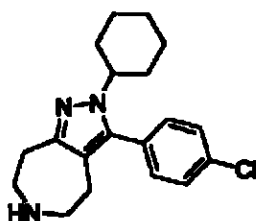
20

Paso B. Ester *ter*-butílico del ácid6 2-ciclohexil-3-trifluorometano-sulfoniloxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El compuesto deseado se prepar6 como en los pasos A y B del ejemplo 176, con

clorhidrato de ciclohexilhidrazina del paso A en lugar de fenilhidrazina. La sal hidrazina se neutralizó con resina Dowex® 550 antes de usar.

Paso C. Ester *ter*-butilico del ácido 2-ciclohexil-3-fenil-4,5,7,8-tetrahydro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución de 126 mg del compuesto del paso A en 3 mL de 1,4-dioxano se le agregaron 229 mg de K_3PO_4 , 131 mg de ácido fenilborónico y 7.5 mg de dppf. Después se le agregó $PdCl_2dppf$ (22 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en tolueno. La solución se filtró a través de tierra diatomea y el filtrado se concentró para producir 202 mg de un aceite. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 5 a 25% /hexano) produjo 98.7 mg del compuesto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{24}H_{33}N_3O_2$, 395.26; encontrada, m/z 396.2 $[M+H]^+$.

Paso D. El compuesto anterior (98.7 mg) se convirtió en el compuesto del título (71.0 mg) como en el ejemplo 43, paso E, y el producto crudo se sometió a cromatografía en SiO_2 (NH_3 2M en MeOH, 2 a 8% /EtOAc). MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_3$, 295.20; encontrada, m/z 296.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.59-7.49 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 6H), 1.65 (br s, 1H), 1.28-1.17 (m, 3H).

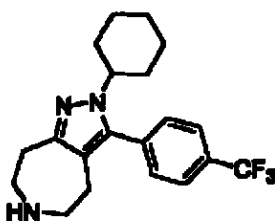
Ejemplo 178

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (48 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 129 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B) y 173 mg de ácido 4-clorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄ClN₃, 329.17; encontrada, *m/z* 330.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.60-7.53 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.2-3.12 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 6H), 1.67 (br s, 1H), 1.32-1.17 (m, 3H).

15

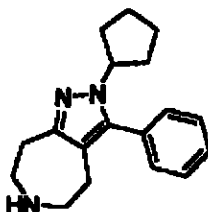
Ejemplo 179

5

2-Ciclohexil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (68 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 130 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B) y 132 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₄F₃N₃, 363.19; encontrada, *m/z* 364.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.90-7.84 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.33-3.05 (m, 4H), 2.93-2.72 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 6H), 1.67 (br s, 1H), 1.38-1.17 (m, 3H).

15

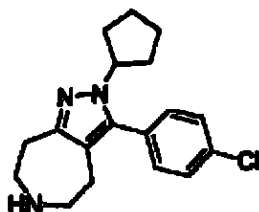
Ejemplo 180

5

2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. 2-Ciclopentil-3-trifluorometanosulfoniloxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de ciclopentilhidrazina (preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 177, paso A, utilizando ciclopentanona en lugar de ciclohexanona), en lugar de fenilhidrazina, y t-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 eq de trietilamina.

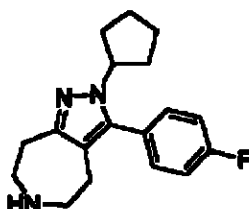
Paso B. El compuesto del título (52 mg) se preparó del producto de paso A (101 mg) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 177, pasos C y D, usando 109 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}N_3$, 281.19; encontrada, m/z 282.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.58-7.48 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 6H), 1.65-1.54 (m, 2H).

Ejempl 181

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (74 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 215 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 296 mg de ácido 4-clorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClN₃, 315.15; encontrada, *m/z* 316.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.59-7.53 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 2H).

Ejemplo 182

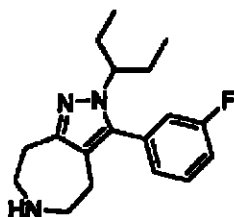
5

2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (113 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 200 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 185 mg de ácido 4-fluorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}FN_3$, 299.18; encontrada, m/z 300.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.45-7.39 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 6H), 1.67-1.56 (m, 2H).

15

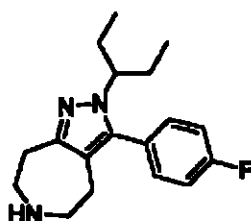
229
226**Ejemplo 183**

5

2-(1-Etil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester *ter*-butilico del ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de (1-etil-propil)-hidrazina (preparada de 3-pentanona como se describe en el ejemplo 177, paso A), en lugar de fenilhidrazina. La hidrazina se neutralizó con NaH en DMF antes de usar.

Paso B. El compuesto del título (82 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 150 mg del triflato del paso A y 138 mg de ácido 3-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₄FN₃, 301.20; encontrada, *m/z* 302.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.61-7.55 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 0.71 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 184

5

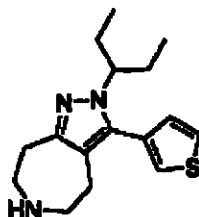
2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (93 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 150 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 183, paso A) y 138 mg de ácido 3-fluorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₄FN₃, 301.20; encontrada, *m/z* 302.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.44-7.30 (m, 4H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

10

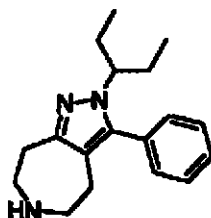
15

Ejemplo 185

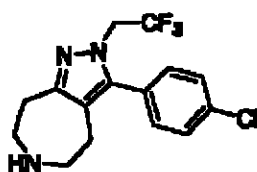
5

2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (95 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 150 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 183, paso A), y 126 mg de ácido 3-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₃N₃S, 289.16; encontrada, *m/z* 290.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.68-7.64 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.71 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 186**2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

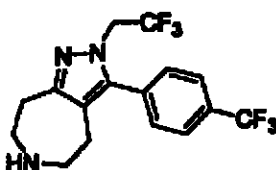
El compuesto del título (40 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 150 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 183, paso A), y 120 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₅N₃, 283.20; encontrada, *m/z* 284.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.48-7.38 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 0.61 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 187

5 **3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-**
azuleno

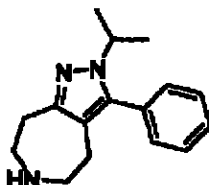
Paso A. Ester *ter*-butilico del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-etil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando 2,2,2-trifluoroetilhidrazina en lugar de fenilhidrazina.

Paso B. El compuesto del título (40 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 304 mg del triflato del paso A y 407 mg de ácido 4-clorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{15}H_{15}ClF_3N_3$, 329.09; encontrada, m/z 330.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62-7.52 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 4.70 (q, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H).

Ejemplo 188

5 **2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-**
 triaza-azuleno

El compuesto del título (128 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 288 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(2,2,2-
 10 trifluoro-etil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-
 azuleno-6-carboxílico (ejemplo 187, paso A), y 468 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₆H₁₅F₆N₃, 363.12; encontrada, *m/z* 364.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.93-7.83 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 4.75 (q, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.38-
 15 3.27 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H).

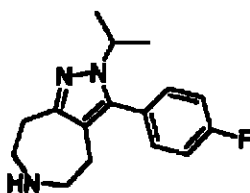
Ejemplo 189

5

2-Isopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de isopropilhidrazina en lugar de fenilhidrazina y *t*-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 eq de trietilamina.

Paso B. El compuesto del título (93 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 172 mg del triflato del paso A, y 147 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₁N₃, 255.17; encontrada, *m/z* 256.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.58-7.49 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.40 (d, *J*=6.9 Hz, 6H).

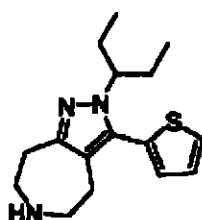
Ejemplo 190

5 **3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (92 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 159 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 156 mg de ácido 4-fluorofenilborónico.

10 MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₀FN₃, 273.16; encontrada, *m/z* 274.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.41 (d, *J*=6.9 Hz, 6H).

15

Ejemplo 191

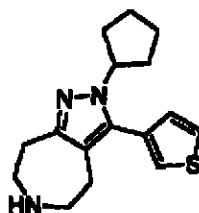
20

2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (35 mg) se preparó como en el ejemplo

177, pasos C y D, usando 148 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 183, paso A), y 122 mg de ácido 2-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₃N₃S, 289.16; encontrada, *m/z* 290.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.72-7.67 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.71 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

10

Ejemplo 192

15

2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

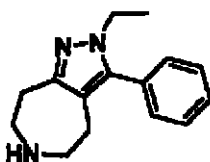
El compuesto del título (114 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 200 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 169 mg de ácido 3-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₁N₃S, 287.15; encontrada, *m/z* 288.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.68-7.63 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.19-

20

3.14 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 6H), 1.67-1.57 (m, 2H).

Ejemplo 193

5



2-Etil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

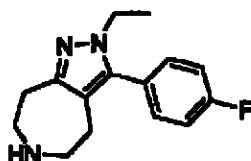
10

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 2-etil-3-trifluorometano-sulfoniloxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando oxalato de etilhidrazina en lugar de fenilhidrazina y *t*-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 eq de trietilamina.

15

Paso B. El compuesto del título (106 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 198 mg del triflato del paso A y 122 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₁₉N₃, 241.16; encontrada, *m/z* 242.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.61-7.54 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 2H), 4.11 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

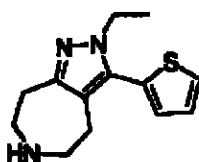
20

Ejemplo 194**5 2-Etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (114 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 208 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 211 mg de ácido 4-fluorofenilborónico.

10 MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₁₈FN₃, 259.15; encontrada, *m/z* 260.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.99 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

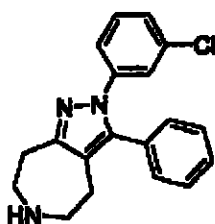
15

Ejemplo 195**20 2-Etil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (101 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 148 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 306 mg de ácido 2-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{13}H_{17}N_3S$, 247.11; encontrada, m/z 248.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62-7.57 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

Ejemplo 196



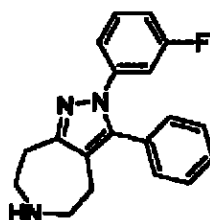
2-(3-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Éster *ter*-butílico del ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El compuesto deseado (53.9 mg) se preparó de 142.7 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (preparado como en el ejemplo 176, pasos A y B), reemplazando fenilhidrazina con (3-cloro-fenil)-hidrazina, como se describe en el ejemplo 43, paso D, usando 102.1 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$, 423.17; encontrada, m/z 424.1 $[M+H]^+$.

Paso B. El compuesto anterior (53.9 mg) se convirtió en el compuesto del título (37.6 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323.12; encontrada, m/z 324.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.32 (m, 4H), 7.16-7.09 (m, 4H),
5 6.96-6.93 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H).

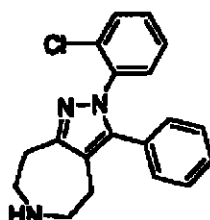
Ejemplo 197

10



2-(3-Fluoro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

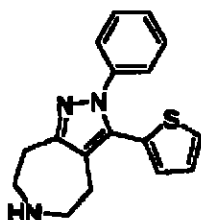
15 El compuesto del título (37.6 mg) se preparó de 339.2 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (preparado como en el ejemplo 176, pasos A y B, a partir de (3-fluoro-fenil)-hidrazina), como se describe en el ejemplo 196, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI):
20 masa exacta calculada para $C_{19}H_{18}FN_3$, 307.15; encontrada, m/z 308.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39-7.35 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H).

Ejemplo 198

5

2-(2-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (17.2 mg) se preparó de 199.8 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahydro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (preparado de (2-cloro-fenil)-hidrazina como en el ejemplo 176, pasos A y B), como se describe en el ejemplo 196, usando 1,4-dioxano como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₆ClN₃, 323.12; encontrada, *m/z* 324.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.37-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H).

Ejemplo 199

5

2-Fenil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

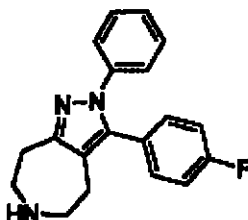
Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 2-fenil-3-tiofen-2-il-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A una solución de 199.8 mg
 10 de éster *ter*-butilico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 176, paso B) en 3.5 mL de DMF, se le agregaron 0.6 mL de solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M y 75.6 mg de ácido tiofeno-2-borónico. Se le agregó PdCl₂dppf (20.2 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vació en agua (50 mL)
 15 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL); la capa orgánica combinada se concentró al vacío. La cromatografía en SiO₂ (EtOAc 0 a 50% /hexano) produjo 58.9 mg del compuesto deseado como un sólido blanco. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₅N₃O₂S, 395.17; encontrada, *m/z* 396.1 [M+H]⁺.

Paso B. El compuesto anterior (58.9 mg) se convirtió en el
 20 compuesto del título (28.1 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₁₇N₃S, 295.11; encontrada, *m/z* 296.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.36 (dd, *J*=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.01 (dd, *J*=5.2, 3.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*=3.3, 1.3 Hz, 1H), 3.11-3.08

(m, 2H), 3.03-2.99 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.12 (br s, 1H).

Ejemplo 200

5

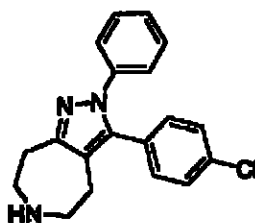


3-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10

El compuesto del título (70.0 mg) se preparó de 207.0 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 176, paso B), y 98.5 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, como en el ejemplo 199. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₈FN₃, 307.15; encontrada, *m/z* 308.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H).

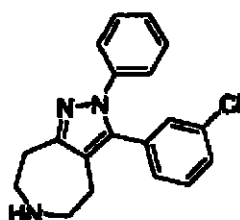
15

Ejemplo 201

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (9.3 mg) se preparó de 164.0 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-
10 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 176, paso B), y 63.8 mg de ácido 4-clorofenilborónico, como en el ejemplo 196. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₈ClN₃, 323.12; encontrada, *m/z* 324.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H).

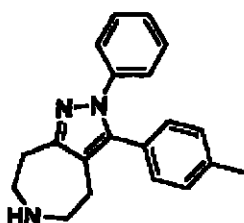
Ejemplo 202

5

3-(3-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (37.5 mg) se preparó de 192.3 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-
 10 2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 176, paso B), y 84.7 mg de ácido 3-clorofenilborónico, como en el ejemplo 199. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₈ClN₃, 323.12; encontrada, *m/z* 324.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.32-7.16 (m, 8H), 7.01-6.98 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H).

15

Ejemplo 203

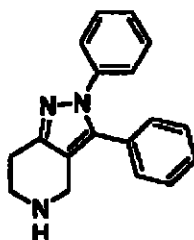
20

2-Fenil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (17.5 mg) se preparó de 188.9 mg de

éster *ter*-butílico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 176, paso B), y 93.3 mg de ácido *p*-tolilborónico, como en el ejemplo 199, usando DME como disolvente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₁N₃, 303.17; encontrada, *m/z* 304.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.26-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

Ejemplo 204



2,3-Difenil-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina

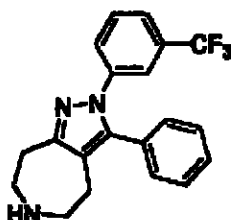
15

Paso A. Ester *ter*-butílico de ácido 2,3-difenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico: A una solución de 156.6 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico (preparado de éster 1-*ter*-butílico éster 3-metilico de ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico, como en el ejemplo 176, pasos A y B), en THF/H₂O (10:1, 4 mL), se le agregaron 148.4 mg de K₂CO₃ y 56.2 mg de ácido fenilborónico. Se le agregó PdCl₂dppf (23.4 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo

se sometió a cromatografía en SiO₂ (EtOAc 0 a 75% /hexano) para producir 45.6 mg del éster deseado como un sólido blanquecino. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₃H₂₅N₃O₂, 375.19; encontrada, *m/z* 376.2 [M+H]⁺.

Paso B. El compuesto anterior (45.6 mg) se convirtió en el compuesto del título (24.5 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₇N₃, 275.14; encontrada, *m/z* 276.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.34-7.22 (m, 8H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.23 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, *J*=6.0 Hz, 2H).

10

Ejemplo 205**15 3-Fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 3-fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El compuesto deseado (172.0 mg) se preparó de 279.1 de mg de éster *ter*-butilico de ácido 3-trifluorometanosulfonilo-2-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (preparado de (3-trifluorometil-fenil)-hidrazina como en el ejemplo 176, pasos A y B), y 0.21 g de ácido fenilborónico, como se describe en el ejemplo 177, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para

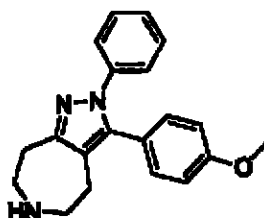
20

$C_{25}H_{28}F_3N_3O_2$, 457.20; encontrada, m/z 458.1 $[M+H]^+$.

Paso B. El compuesto anterior (172.0 mg) se convirtió en el compuesto del título (106.4 mg) como en el ejemplo 26, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}F_3N_3$, 357.15; encontrada, m/z 358.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.53 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H).

Ejemplo 206

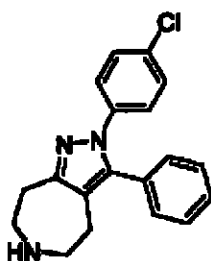
10



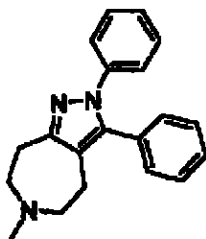
3-(4-Metoxi-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (43.6 mg) se preparó de 198.3 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico (ejemplo 176, paso B), y 94.7 mg de ácido 4-metoxifenilborónico como se describe en el ejemplo 199. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}N_3O$, 319.17; encontrada, m/z 320.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H).

Ejemplo 207**2-(4-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

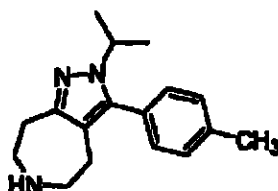
El compuesto del título (50.4 mg) se preparó de 201.1 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (preparado de (4-cloro-fenil)-hidrazina como en el ejemplo 176, pasos A y B), y 65.1 mg de ácido fenilborónico, como se describe en el ejemplo 204. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₆ClN₃, 323.12; encontrada, *m/z* 324.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.39-7.34 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H).

Ejempl 208

5

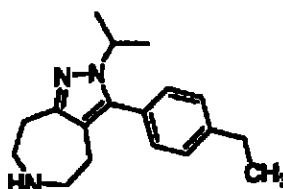
6-Metil-2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

A una solución de 33.5 mg de 2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 176, paso D) en 5 mL de CH₂Cl₂, se le
10 agregaron 0.15 g de paraformaldehído y 0.15 g de NaBH(OAc)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h y se diluyó con 20 mL de NaOH 1M. Después de agitar 3 h, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y la capa orgánica combinada se concentró. La cromatografía en SiO₂ (NH₃ 2M en MeOH, 0 a 5% /CH₂Cl₂) dio 22.3 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS
15 (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₁N₃, 303.17; encontrada, *m/z* 304.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 209**5 2-isopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (129 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 204 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 194 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃N₃, 269.19; encontrada, *m/z* 270.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.28 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

15

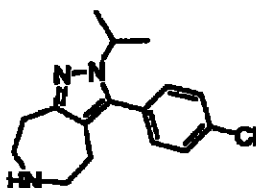
Ejemplo 210**20 3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (134 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 202 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 212 mg de ácido 4-etilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283.20; encontrada, m/z 284.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.75 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J=7.7$ Hz, 3H).

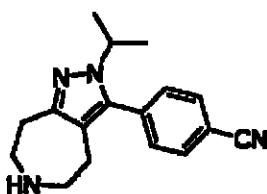
Ejemplo 211

10



3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (82 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 205 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 332 mg de 2-(4-cloro-fenil)-benzo[1,3,2]dioxaborol. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}ClN_3$, 289.13; encontrada, m/z 290.4 $[M+H]^+$, 292.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

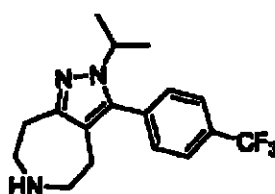
Ejempl 212

5 **4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo**

El compuesto del título (95 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 205 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 211 mg de ácido 4-cianofenilborónico.

10 MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₀N₄, 280.17; encontrada, *m/z* 281.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 1.40 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

15

Ejemplo 213

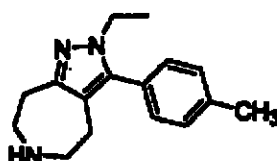
20 **2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (103 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 199 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 265 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}F_3N_3$, 323.16; encontrada, m/z 324.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

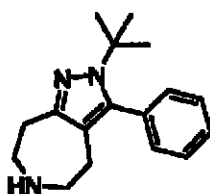
Ejemplo 214

10



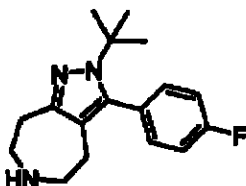
2-Etil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (136 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 201 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 198 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}N_3$, 255.17; encontrada, m/z 256.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.92-3.41 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

Ejemplo 215**5 2-ter-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

Paso A. Ester *ter*-butílico de ácido 2-(*ter*-butil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de *ter*-butil-hidrazina en lugar de fenilhidrazina, y *t*-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 eq de trietilamina.

Paso B. El compuesto del título (53 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 200 mg del triflato del paso A y 166 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃N₃, 269.19; encontrada, *m/z* 270.5 [M+H]⁺, 214.4 [M-^tBu]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.49-7.47 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.52-2.520 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

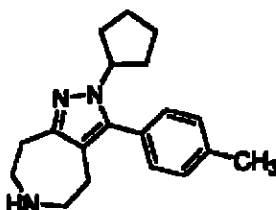
Ejemplo 216

5 **2-*ter*-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (88 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 204 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(*ter*-butil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 215, paso A), y 194 mg de ácido 4-fluorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287.18; encontrada, *m/z* 288.4 [M+H]⁺, 232.4 [M-^tBu]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.33 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

15

Ejemplo 217

20

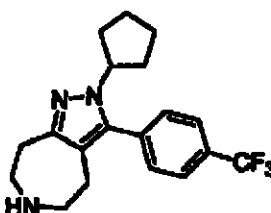
2-Ciclopentil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (70.4 mg) se preparó como en el ejemplo

177, pasos C y D, usando 204.3 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 204.1 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₅N₃, 295.42; encontrada, *m/z* 296.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.04-1.86 (m, 6H), 1.64-1.55 (m, 2H).

Ejemplo 218

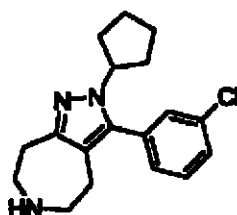
10



2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (45.2 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 269.2 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 359.2 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₂F₃N₃, 349.49; encontrada, *m/z* 350.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.87 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H).

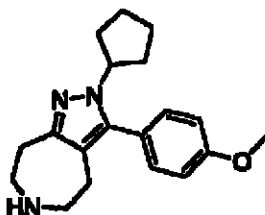
Ejemplo 219

5

3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (34.9 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 204.4 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 234.5 mg de ácido 3-clorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClN₃, 315.84; encontrada, *m/z* 316.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.57-7.52 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H).

Ejemplo 220

5

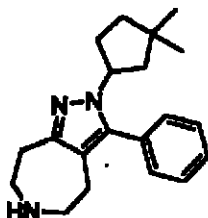
2-Ciclopentil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (34.9 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 299.2 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 329.2 mg de ácido 4-metoxifenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_3O$, 311.42; encontrada, m/z 312.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.26-7.23 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 6H), 1.64-1.55 (m, 2H).

10

15

Ejemplo 221

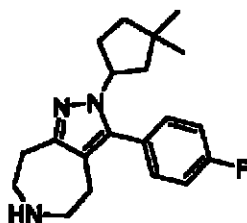
5

2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-

10 carboxílico: El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de (3,3-dimetil-ciclopentil)-hidrazina en lugar de fenilhidrazina, y *t*-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 eq de trietilamina.

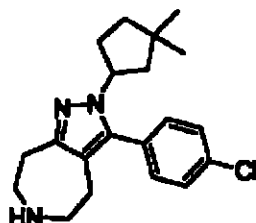
Paso B. El compuesto del título (92.8 mg) se preparó como en el
15 ejemplo 177, pasos C y D, usando 197.5 mg del triflato del paso A y 150 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₇N₃, 309.45; encontrada, *m/z* 310.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.58-7.50 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 2.01-
20 1.95 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Ejemplo 222

5

2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

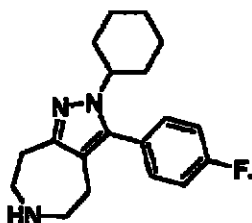
El compuesto del título (52.6 mg) se preparó como en el ejemplo
10 177, pasos C y D, usando 201.7 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(3,3-
dimetil-ciclopentil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-
triazazuleno-6-carboxílico (ejemplo 221, paso A), y 180 mg de ácido 4-
fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₆FN₃, 327.44;
encontrada, *m/z* 328.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.34 (m,
15 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.31-3.29 (m,
2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 2H), 2.00-1.94 (m,
1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Ejemplo 223

5

**3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

El compuesto del título (25.6 mg) se preparó como en el ejemplo
10 177, pasos C y D, usando 203.3 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-(3,3-
dimetil-ciclopentil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-
triazazuleno-6-carboxílico (ejemplo 221, paso A), y 204.1 mg de ácido 4-
clorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₈ClN₃, 343.89;
encontrada, *m/z* 344.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.57 (d, *J*=8.5
15 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.32-
3.28 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.99-
1.94 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

Ejemplo 224

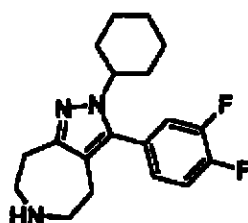
5

2-Ciclohexil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (17.2 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 206.5 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B), y 193.2 mg de ácido 4-fluorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄FN₃, 313.41; encontrada, *m/z* 314.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.28 (m, 4H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 3H).

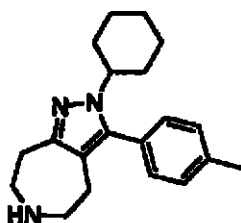
15

Ejempl 225

5

2-Ciclohexil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (42.7 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 205.2 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B), y 224.9 mg de ácido 3,4-difluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₃F₂N₃, 331.40; encontrada, *m/z* 332.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.51-7.44 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 6H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 3H).

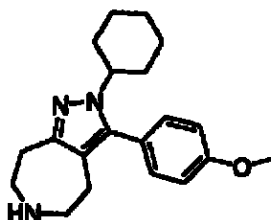
Ejemplo 226

5

2-Ciclohexil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (60.2 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 203.8 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B), y 181.6 mg de ácido 4-metilfenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₇N₃, 309.45; encontrada, *m/z* 310.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.37 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 3H).

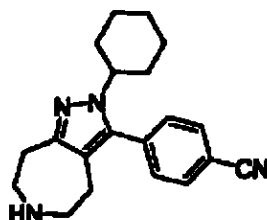
Ejempl 227

5

2-Ciclohexil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (96.8 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 207 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B), y 224.1 mg de ácido 4-metoxifenilborónico.

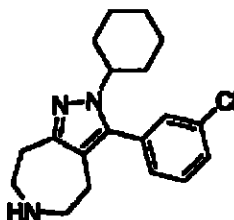
MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₇N₃O, 325.45; encontrada, *m/z* 326.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.25 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 1.96-1.65 (m, 7H), 1.29-1.19 (m, 3H).

Ejemplo 228

5

4-(2-Ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo

El compuesto del título (135.4 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 203.8 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B), y 198 mg de ácido 4-cianofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₆H₂₄N₄, 320.43; encontrada, *m/z* 321.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.93 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 3H).

Ejempl 229

5

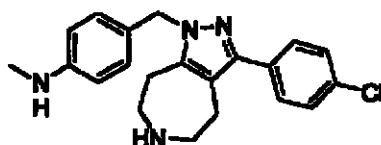
3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (14.4 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 199.3 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclohexil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 177, paso B), y 216.2 mg de ácido 3-clorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329.87; encontrada, m/z 330.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.54 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 3H).

15

Exempl 230



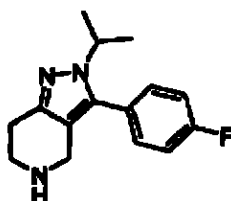
5 {4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]fenil}-
metilamina

Una mezcla de éster *ter*-butillico de ácido 1-(4-bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 113; 0.04 mmol), carbamato de *ter*-butilo (0.05 mmol), fenóxido de sodio trihidratado (0.05 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.001 mmol), y tri-*ter*-butilfosfina (0.05 mmol) en tolueno anhidro (3 mL), se calentó bajo N₂ a 100 °C durante 6 h, 70 °C durante 15 h y 100 °C durante 2.5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se purificó directamente por TLC preparativa (hexano/EtOAc 2:1), para producir 0.008 g de éster *ter*-butillico de ácido 1-(4-*ter*-butoxicarbonilamino-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, que después se diluyó con DMF (1 mL) y se trató con NaH (60%, 1.5 eq). Después de 15 min se le agregó yoduro de metilo (1.5 eq). Después de 1 h, la reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El semisólido resultante se disolvió entonces en CH₂Cl₂/MeOH (9:1, 1 mL) y se trató con HCl (1 N en Et₂O, 4 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y después se concentró. El aceite resultante se

purificó por TLC preparativa (NH₃ 2 M en MeOH 10%/CH₂Cl₂) para producir 0.002 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₃ClN₄, 366.16; encontrada, *m/z* 367.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.32 (m, 4H), 6.84 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.48-6.45 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.63 (s, 3H).

Ejemplo 231

10



3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

15

Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico: El triflato deseado se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, paso A, comenzando con éster 1-*ter*-butílico éster 3-metilico de ácido 4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico.

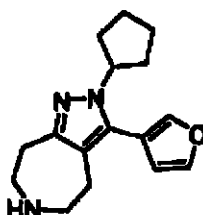
20

Paso B. El compuesto del título (26 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 221 mg del triflato del paso A y 140 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₁₈FN₃, 259.32; encontrada, *m/z* 260.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.44-

7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.58 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 232

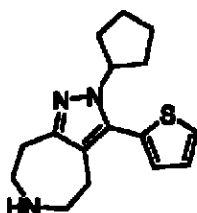
5



2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10

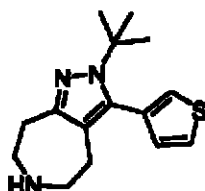
El compuesto del título (101 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 180, usando 202 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 149 mg de ácido 3-furanoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{16}H_{21}N_3O$, 271.17; encontrada, m/z 272.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.73-7.72 (m, 2H), 6.57-6.56 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.66-1.64 (m, 2H).

Ejemplo 233

5

2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (83 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 180, usando 200 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 282 mg de ácido 2-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₁N₃S, 287.15; encontrada, *m/z* 288.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.70-7.68 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.16-3.15 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 6H), 1.64-1.60 (m, 2H).

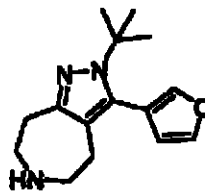
Ejemplo 234

5

2-*ter*-Butil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (83 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 215, usando 204 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(*ter*-butil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 215, paso A), y 177 mg de ácido 3-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₂₁N₃S, 275.15; encontrada, *m/z* 276.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.59-7.57 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

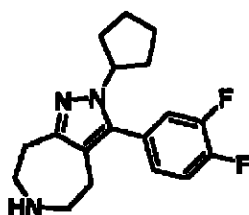
20

Ejemplo 235**2-*ter*-Butil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (60 mg) se preparó de acuerdo con el

ejemplo 215, usando 203 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(*ter*-butil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 215, paso A), y 154 mg de ácido 3-furanoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₂₁N₃O, 259.17; encontrada, *m/z* 260.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.69-7.68 (m, 1H), 7.61 (br s, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

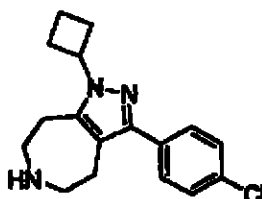
Ejemplo 236



2-Ciclopentil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título (70 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 180, usando 209 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 218 mg de ácido 3,4-difluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₁F₂N₃, 317.17; encontrada, *m/z* 318.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.15-1.87 (m, 6H), 1.66-1.61 (m, 2H).

Ejemplo 237

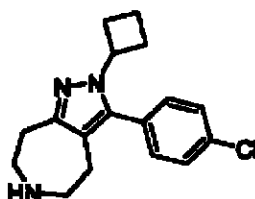
5

3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.01 g) se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 238), de acuerdo con el ejemplo 103, paso C.

MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301.13; encontrada, m/z 302.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.54-7.48 (m, 4H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.22-3.21 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H).

15

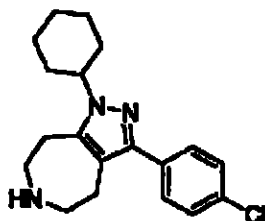
Ejemplo 238

20

3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

A una solución de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-

4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.40 mmol) en DMF (2 mL), se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 60 mg) a 25 °C. Después de 10 min, la mezcla se calentó a 80 °C y se le agregó cloro-ciclobutano (1.5 mmol). La mezcla se calentó a esta temperatura
5 durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc/hexano), para dar el éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. El compuesto del título (0.030 mg) se obtuvo de este éster de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. La secuencia de reacción
10 también produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₀ClN₃, 301.13; encontrada, *m/z* 302.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.52-7.51 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.40-3.89 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H).
15

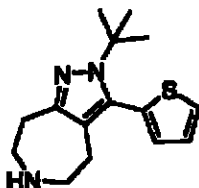
Ejemplo 239

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (15 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.40 mmol), usando bromo-ciclohexano (1.5 mmol) en lugar de cloro-ciclobutano, de acuerdo con el ejemplo 238. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄ClN₃, 329.17; encontrada, *m/z* 330.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.45-7.41 (m, 4H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 5H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.24-1.89 (m, 2H).

15

Ejemplo 240

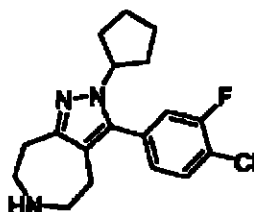
20

2-*ter*-Butil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (83 mg) se preparó de acuerdo con el

ejemplo 215, usando 203 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(*ter*-butil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 215, paso A), y 176 mg de ácido 2-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₂₁N₃S, 275.15; encontrada, *m/z* 276.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.57-7.56 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 241



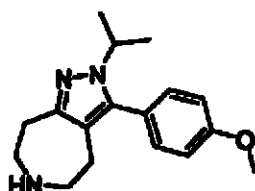
3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (31 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 180, usando 146 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 180, paso A), y 168 mg de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₁ClFN₃, 333.14; encontrada, *m/z* 334.4 [M+H]⁺, 336.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.31-3.28 (m,

2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 2H).

Ejemplo 242

5



2-Isopropil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

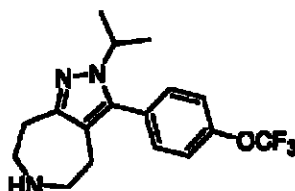
10

El compuesto del título (148 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 206 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 219 mg de ácido 4-metoxifenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃N₃O, 285.18; encontrada, *m/z*

15

286.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.30-7.28 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.43 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

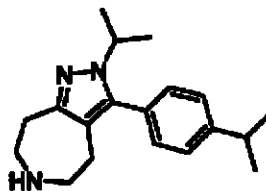
Ejemplo 243

5

2-Isopropil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (196 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 278 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfoniloxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 402 mg de ácido 4-trifluorometoxifenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}F_3N_3O$, 339.36; encontrada, m/z 340.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.53-7.45 (m, 4H), 4.66 (br s, 1H), 4.40 ($J=6.68$ Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 1.42 (d, $J=6.7$ Hz, 6H).

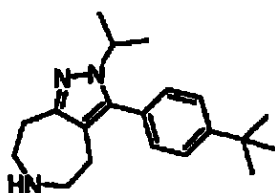
20

Ejemplo 244**2-Isopropil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (177 mg) se preparó de acuerdo con el

ejemplo 189, usando 270 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 311 mg de ácido 4-isopropilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₇N₃, 297.44; encontrada, *m/z* 298.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 1.31 (d, *J*=13.3 Hz, 6H), 1.20 (d, *J*=6.9 Hz, 6H).

10

Ejemplo 24515 **3-(4-*ter*-Butil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

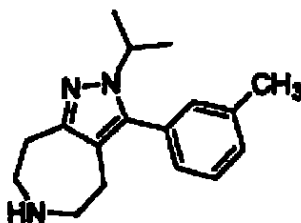
El compuesto del título (28 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 215 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 268 mg de ácido 4-*ter*-butilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₉N₃, 311.24; encontrada, *m/z* 312.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.61-7.59 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H),

20

1.50-1.25 (m, 15H).

Ejemplo 246

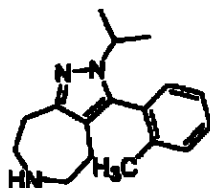
5



2-Isopropil-3-m-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10 El compuesto del título (24 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 219 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 209 mg de ácido 3-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃N₃, 269.19; encontrada, *m/z* 270.5

15 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.44-7.41 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (d, *J*=6.7 Hz, 6H).

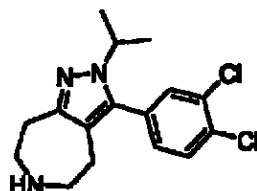
Ejemplo 247

5

2-Isopropil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (80 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 207 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 198 mg de ácido 2-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃N₃, 269.19; encontrada, *m/z* 270.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00-3.66 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45-1.29 (m, 6H).

15

Ejemplo 248

5

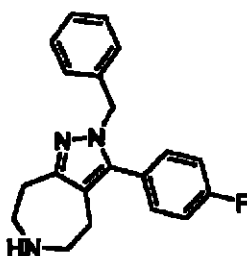
3-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (60 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 200 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 268 mg de ácido 3,4-diclorofenilborónico.

MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₉Cl₂N₃, 323.10; encontrada, *m/z* 324.4 [M+H]⁺, 326.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.72-7.71 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.86-3.57 (m, 2H), 3.31-3.08 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 1.39 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

10

15

Ejempl 249

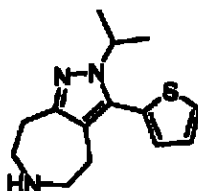
5

2-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester *ter*-butílico del ácido 2-bencil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2-*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El triflato deseado se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, paso A, usando clorhidrato de bencilhidrazina en lugar de clorhidrato de isopropilhidrazina.

Paso B. El compuesto del título (29 mg) se preparó como en el ejemplo 177, pasos C y D, usando 230 mg del triflato del paso A y 234 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₀FN₃, 321.39; encontrada, *m/z* 322.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.31-7.19 (m, 7H), 6.97-6.93 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.35-3.30, (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H).

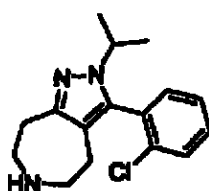
15

Ejemplo 250

5 **2-Isopropil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (46 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 208 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 187 mg de ácido 2-tiofenoborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₄H₁₉N₃S, 261.13; encontrada, *m/z* 262.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.70-7.69 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 6H).

15

Ejemplo 251

20

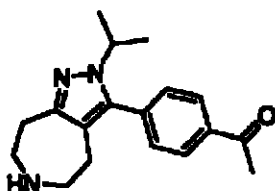
3-(2-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (90 mg) se preparó de acuerdo con el

ejemplo 189, usando 286 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 292 mg de ácido 2-clorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289.13; encontrada, m/z 290.4 [M+H]⁺, 292.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.65-7.63 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.00-3.44 (m, 2H), 3.0-2.6 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 6H).

Ejemplo 252

10



1-[4-(2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona

15

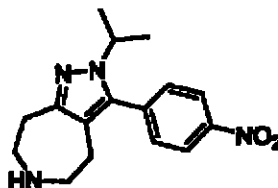
El compuesto del título (168 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 255 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 341 mg de ácido 4-acetilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}N_3O$, 297.18; encontrada, m/z 298.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8.17-8.15 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.00-3.50 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.13-2.81 (m, 2H),

20

2.67 (s, 1.5H), 1.55 (s, 1.5H), 1.44-1.40 (m, 6H).

Ejemplo 253

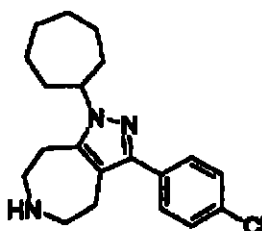
5



2-Isopropil-3-(4-nitro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10 El compuesto del título (34 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 274 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 321 mg de ácido 4-nitrofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₆H₂₀N₄O₂, 300.16; encontrada, *m/z* 301.4

15 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8.42-8.40 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 1.41 (d, *J*=8.2 Hz, 6H).

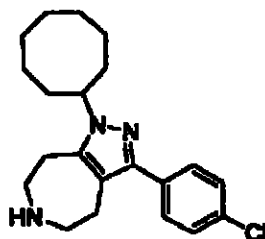
Ejemplo 254

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (22 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.30 mmol), usando cloro-cicloheptano (1.0 mmol) en lugar de cloro-ciclobutano, de acuerdo con el ejemplo 238. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₈ClN₃, 343.18; encontrada, *m/z* 344.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.40-7.34 (m, 4H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 6H).

15

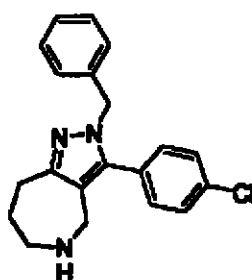
Ejemplo 255

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (47 mg) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.30 mmol), usando cloro-ciclooctano (1.0 mmol) en lugar de cloro-ciclobutano, de acuerdo con el ejemplo 238. La secuencia de reacción también produjo éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₈ClN₃, 357.20; encontrada, *m/z* 358.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.44 (m, 4H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.05-3.04 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 8H).

15

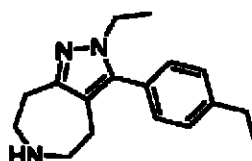
Ejemplo 256

5

2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

El compuesto del título (0.023 g) se preparó de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), como se describe en el ejemplo 60. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₀ClN₃, 337.13; encontrada, *m/z* 338.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.47-7.44 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 5H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 1.93-1.84 (s, 2H).

15

Ejemplo 257

20

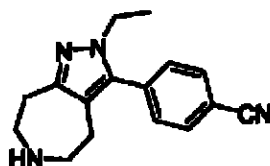
2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (140 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 193, usando 213 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 232 mg de ácido 4-etilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; encontrada, m/z 270.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.39 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 4.65 (br s, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 6H).

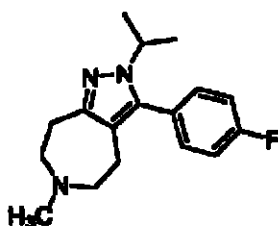
Ejemplo 258

10



4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo

El compuesto del título (47 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 193, usando 205 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 218 mg de ácido 4-cianofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{18}N_4$, 266.15; encontrada, m/z 267.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.93-7.91 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 4.03 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

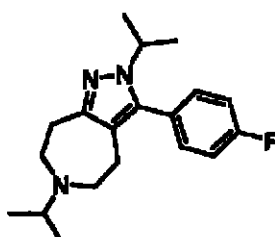
Ejemplo 259

5

3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (113 mg) se preparó de 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 190) y paraformaldehído, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18; encontrada, m/z 288.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.40 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 6H).

15

Ejemplo 260

20

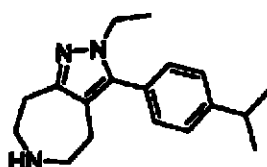
3-(4-Fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (92 mg) se preparó de 3-(4-fluoro-fenil)-2-

isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 190) y acetona, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{29}FN_3$, 315.21; encontrada, m/z 316.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.36-3.21 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 12H).

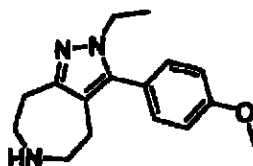
Ejemplo 261

10



2-Etil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (131 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 193, usando 205 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 245 mg de ácido 4-isopropilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_3$, 283.20; encontrada, m/z 284.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.46 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 4.12 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

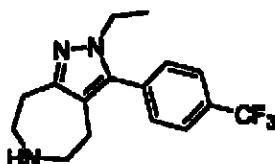
Ejemplo 262

5

2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (134 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 193, usando 219 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 241 mg de ácido 4-metoxifenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₁N₃O, 271.17; encontrada, *m/z* 272.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.12 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 1.35 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

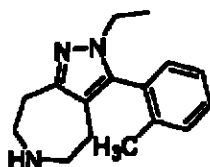
20

Ejemplo 263**2-Etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

Paso A. Ester *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-

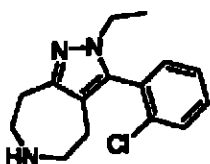
4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le agregaron 216 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), 139 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 17 mg de $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, 6 mg de dppf y 17 mg de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Se le agregó tolueno (5 mL), seguido por 0.8 mL de solución acuosa de Na_2CO_3 2M, y la mezcla se calentó a 120 °C durante 12 h bajo N_2 . La mezcla se filtró a través de tierra diatomea y el filtrado se concentró al vacío, para producir 294 mg de un aceite viscoso pardo oscuro. La cromatografía en SiO_2 (EtOAc 0 a 25% /hexano) produjo 177 mg del producto deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 409.20; encontrada, m/z 410.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso B. El compuesto del título (149 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 43, paso E. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3$, 309.15; encontrada, m/z 310.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.90-7.89 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.00-3.56 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 264**5 2-Etil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (138 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 263, usando 206 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 95 mg de ácido 2-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₆H₂₁N₃, 255.17; encontrada, *m/z* 256.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.03-3.17 (m, 5H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

15

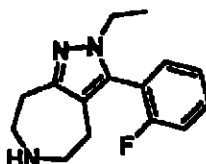
Ejemplo 265**20 3-(2-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (73 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 263, usando 227 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-etil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 120 mg de ácido 2-clorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275.12; encontrada, m/z 276.4 $[M+H]^+$, 278.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.64-7.62 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

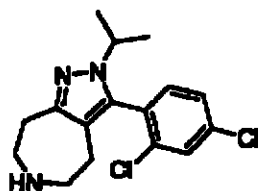
Ejemplo 266

10



2-Etil-3-(2-fluorofenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (121 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 263, usando 205 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-etil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 97 mg de ácido 2-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.15; encontrada, m/z 260.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.61-7.55 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.28 (t, $J=9.0$ Hz, 3H).

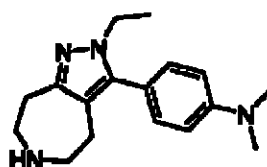
Ejempl 267

5 **3-(2,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título (37 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 189, usando 230 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 189, paso A), y 308 mg de ácido 2,4-diclorofenilborónico.

10 MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₉Cl₂N₃, 323.10; encontrada, *m/z* 324.4 [M+H]⁺, 326.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.73-7.72 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 3H), 2.70-2.63 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 6H).

15

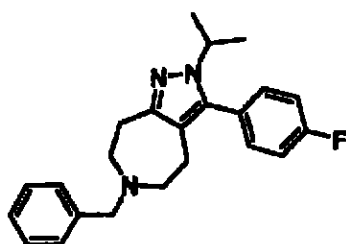
Ejemplo 268

20 **[4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-dimetil-amina**

El compuesto del título (57 mg) se preparó de acuerdo con el ejemplo 263, usando 205 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-etil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico (ejemplo 193, paso A), y 115 mg de ácido 4-dimetilaminofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{24}N_4$, 284.20; encontrada, m/z 285.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.87-7.85 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.06 (q, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.00-3.62 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.18-2.81 (m, 2H), 1.31 (t, $J=9.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 269

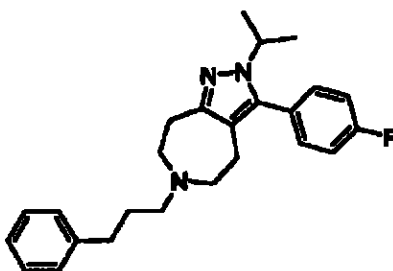


6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título (115 mg) se preparó de 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 190), y benzaldehído, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{23}H_{26}FN_3$, 363.21; encontrada, m/z 364.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.58-7.55 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.38 (t, $J=6.7$ Hz, 6H).

Ejempl 270

5

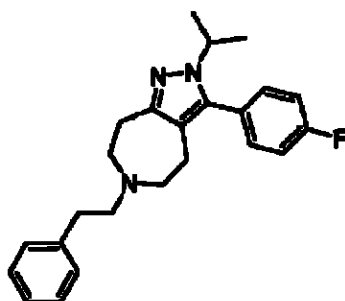


3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-(3-fenil-propil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triazazuleno

El compuesto del título (142 mg) se preparó de 3-(4-fluoro-fenil)-
10 2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno (ejemplo 190), y 3-fenil-
propionaldehído, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada
para $C_{25}H_{30}FN_3$, 391.24; encontrada, m/z 392.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz,
CD₃OD): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.46 (m,
1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.35-3.29 (m,
15 5H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.44 (t, $J=6.7$
Hz, 6H).

Ejemplo 271

5

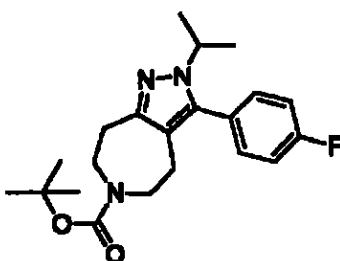


3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

10

El compuesto del título (104 mg) se preparó de 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 190) y fenilacetaldehído, como en el ejemplo 35. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}FN_3$, 377.23; encontrada, m/z 378.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.27 (m, 9H), 4.39 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.45-3.20 (m, 3H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.41 (t, $J=6.6$ Hz, 6H).

15

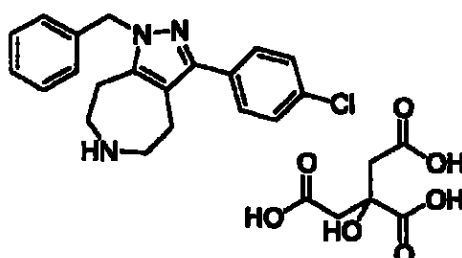
Ejemplo 272

5

Ester *ter*-butílico de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico

Este compuesto se obtuvo como un intermediario en la
 10 secuencia descrita en el ejemplo 190. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}FN_3O_2$, 373.46; encontrada, m/z 374.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.13 (m, 4H), 4.24 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 9H), 1.39 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

15

Ejemplo 273

20

Sal de citrato de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester 1-*ter*-butílico éster 4 etílico de ácido 5-oxo-azepan-

1,4-dicarboxílico. Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL, seco, inundado con N₂ y equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con éster *ter*-butílico de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (20 g, 0.10 mol) y BF₃·Et₂O (14 mL, 0.11 mol) en Et₂O (200 mL), y la mezcla se enfrió a -5°C. Lentamente, se añadió diazoacetato de etilo (13.7 mL, 0.13 mol) durante un período de 1 hora, causando desprendimiento vigoroso de gas. La temperatura interna se mantuvo entre 0°C y -5°C durante la adición. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y se inactivó entonces lentamente con Na₂CO₃ acuoso al 30% a 0°C. El pH se ajustó entre 7 y 8, y entonces se añadió H₂O (30 mL) a la mezcla. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, hasta quedar un aceite anaranjado. El aceite crudo se purificó por cromatografía de filtración (SiO₂: 14 cm OD, 8 cm de altura; EtOAc 10 a 30%/hexano), para recuperar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (85%). MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₄H₂₃NO₅; encontrada, m/z ninguno, inestable. HPLC (método B): R_t = 8.53 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.25-2.03 (m, 11H), 1.47-1.45 (d, J=7.8 Hz, 9H), 1.31-1.24 (m, 3H).

Paso B. Éster *ter*-butílico de ácido 3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: En un matraz de fondo redondo de un cuello de 1 litro, equipado con una barra de agitación magnética, se combinó éster 1-*ter*-butílico éster 4-etílico de ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico (24.42 g, 85.0 mmol) e hidrazina (3.0 mL, 0.095 mol) en EtOH (250 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 h, y se concentró

entonces para proveer el pirazol deseado como un sólido blanco con 95% de rendimiento de crudo. El pirazol crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{12}H_{19}N_3O_3$, 253.14; encontrada, m/z 254.1 $[M+H]^+$. HPLC (método B): R_t = 6.48 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3.64-3.54 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Paso C. Ester *ter*-butilico de ácido 3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: En un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 mL con una barra de agitación magnética, se suspendió N-feniltrifluorometanosulfonimida (50 g, 0.14 mol) en 100 mL de piridina, y entonces se añadió éster *ter*-butilico de ácido 3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (35.4 g, 0.14 mol) como un sólido a t.a. La mezcla de reacción formó una solución homogénea después de 1 hora, y se continuó la agitación a t.a. durante la noche (15 h). El disolvente se evaporó bajo vacío y entonces el residuo se dividió entre Et_2O (500 mL) y K_2CO_3 acuoso 1M (300 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con K_2CO_3 acuoso (1 mol/L, 300 mL) tres veces, y entonces con salmuera (200 mL) una vez, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó, para dar el producto como un sólido blanco (50.2 g, 0.13 mol, 93%), el cual se usó en la siguiente reacción sin más purificación. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$, 385.09; m/z encontrada, 384.0 $[M-H]^-$. HPLC (método B): R_t = 9.55 min. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 9.52 (s, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

287

304

Paso D. Ester *ter*-butílico de ácido 1-bencil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico: En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 litro que

contenía una barra de agitación magnética, se disolvió éster *ter*-butílico de

5 ácido 3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico (48 g, 0.125 mol) en 500 mL de THF seco bajo N₂. La solución se

enfrió a 0°C, y se añadió en porciones *t*-butoxido de potasio (15.4 g, 0.137

mol) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos para

formar una solución homogénea clara. Se añadió bromuro de bencilo (23.4 g,

10 0.137 mol) a través de un embudo de adición durante 10 minutos. La mezcla

resultante se agitó a t.a. durante la noche (15 h). El disolvente se evaporó, y

el residuo se re-disolvió en EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con

H₂O (2 x 200 mL) y después con salmuera (200 mL), se secó sobre MgSO₄,

se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por filtración en

15 almohadilla a través de un tapón de SiO₂, para dar el producto crudo como un

sólido blanco (44.5 g, 94 mmol, 75%). MS (ESI): masa exacta calculada para

C₂₀H₂₄F₃N₃O₅S, 475.14; encontrada, *m/z* 476.2 [M+H]⁺. HPLC (método B): R_t

= 10.90 min. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.40-7.25 (m, 5H), 7.10-7.05 (m,

2H), 5.22-5.15 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 4H), 1.47-1.42 (m,

20 9H).

Paso E. 2-(4-Cloro-fenil)-benzo[1,3,2]dioxaborol: En un matraz

de fondo redondo de un cuello de 250 mL, equipado con una trampa de Dean-

Stark y un condensador, la solución de reacción de ácido 4-clorofenilborónico

(17.5 g, 0.112 mol) y catecol (12.3 g, 0.112 mol) en tolueno (150 mL), se calentó a reflujo por 4 h. La solución se enfrió a t.a. y se precipitó un sólido blanco. El disolvente se evaporó y el producto crudo (25.8 g, 0.112 mol, 100%) se usó como tal en la siguiente reacción sin más purificación. HPLC (método B): R_t = 6.00 y 7.50 min. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8.01 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H).

Paso F. Ester *ter*-butílico de ácido 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 litro se le agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.8 g, 3.4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.96 g, 1.73 mmol), $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (2.78 g, 8.6 mmol), Na_2CO_3 (36.5 g, 344 mmol) y 2-(4-cloro-fenil)-benzo[1,3,2]dioxaborol (23.8 g, 103 mmol), bajo N_2 . Se añadió una solución de éster *ter*-butílico de ácido 1-bencil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (41 g, 86 mmol) en tolueno (250 mL), seguido de la adición de H_2O (250 mL) vía jeringa. La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 h, y se enfrió entonces a t.a. La capa orgánica se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó entonces con K_2CO_3 acuoso 1M hasta que se estabilizara el color de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo obtenido de esta manera se filtró en almohadilla a través de un tapón corto de SiO_2 , para dar el compuesto del título (34.5, 79 mmol, 92%) como un sólido blanco. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 437.19; encontrada, m/z 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC (método B): R_t = 10.89 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):

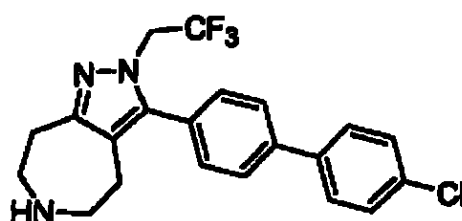
7.50-7.45 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 9H).

Paso G. 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno: En un matraz de fondo redondo de un cuello de 500 ml, se
5 disolvió éster *ter*-butílico de ácido 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (34 g, 77 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL). Se añadió cuidadosamente ácido trifluoroacético (70 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ (200 mL). Se añadió lentamente solución de NaHCO₃ acuoso
10 saturado hasta que cesara la producción de CO₂. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó de EtOAc caliente, para dar el producto puro como un sólido blanco (24 g, 71 mmol, 91%). MS (ESI): masa exacta calculada para
15 C₂₀H₂₀ClN₃, 337.13; encontrada, m/z 338.3 [M+H]⁺. HPLC (método B): R_t = 7.53 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.48-7.44 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 4H).

Paso H. Sal de citrato de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. En un matraz de fondo redondo de un cuello
20 de 500 mL, se suspendió 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (10 g, 30 mmol) en MeOH (70 mL), y la mezcla se calentó hasta que se formara una solución homogénea. Se añadió gota a gota una

solución de ácido cítrico monohidratado (7.5 g, 36 mmol) en MeOH (10 mL). La solución homogénea resultante se calentó a reflujo por 20 minutos y se enfrió entonces a t.a. El disolvente se evaporó para formar un aceite. El aceite se diluyó con EtOAc (200 mL) y la mezcla se calentó a reflujo. A esta
5 solución caliente se añadió lentamente MeOH para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a t.a. y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó bajo vacío, para dar la sal de citrato (relación de 1:1 basada en el análisis de ^1H RMN, 9.1 g). El filtrado se concentró, y el
10 procedimiento anterior para formar la sal de citrato se repitió añadiendo otros 0.5 equivalentes de ácido cítrico, para dar otros 2 g de producto. El rendimiento combinado fue de 71%. ^1H RMN (500 MHz, D_2O): 7.35-7.22 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.0-6.92 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 3.0-2.92 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.69 (d, $J=15$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J=15$ Hz, 2H).

15

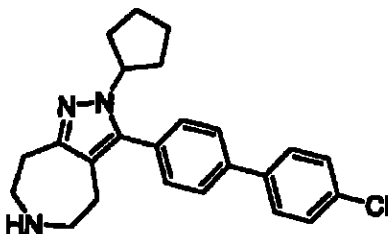
Ejemplo 274

20 3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

Se obtuvo también el compuesto del título (18 mg) a partir del ejemplo 187, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3$,

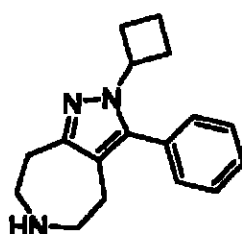
405.12; encontrada, m/z 406.1 $[M+H]^+$, 408.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 4.70-4.55 (m, 3H), 3.85-3.30 (m, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H).

5

Ejemplo 275

10 **3-(4'-Cloro-bifenil-4-yl)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

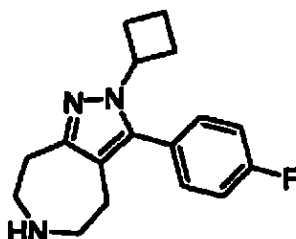
Se obtuvo también el compuesto del título (33 mg) a partir del ejemplo 181. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}ClN_3$, 391.18; encontrada, m/z 392.1 $[M+H]^+$, 394.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD):
 15 7.81-7.80 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 4.65-4.53 (m, 3H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.88 (br s, 2H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.63-1.60 (m, 2H).

Ejemplo 276

5

2-Ciclobutil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

- Paso A.** Ester *ter*-butilico de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de ciclobutilhidrazina (obtenida de ciclobutanona como se muestra en el ejemplo 177, paso A) en lugar de fenilhidrazina, y *t*-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 equivalentes de trietilamina.
- Paso B.** El compuesto del título se preparó (118 mg) de acuerdo con el ejemplo 263, usando 189 mg del producto del paso A y 73 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₁N₃, 267.17; encontrada, m/z 268.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.60-7.50 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.00-3.40 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 3H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).

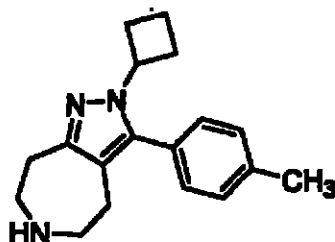
Ejemplo 277

5

2-Ciclobutil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (122 mg) de acuerdo con el ejemplo 263, usando 198 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 276, paso A), y 88 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₀FN₃, 285.16; encontrada, m/z 286.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.35-7.27 (m, 4H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.95-3.340 (m, 2H), 3.32-3.05 (m, 3H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H).

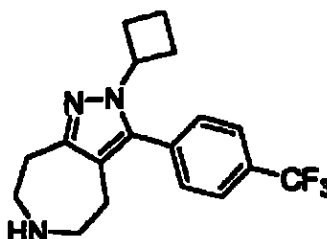
15

Ejemplo 278

5

2-Ciclobutil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

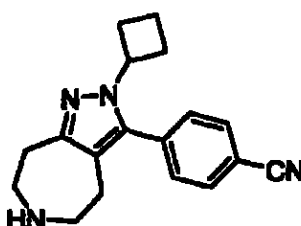
El compuesto del título se preparó (117 mg) de acuerdo con el
ejemplo 263, usando 192 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclobutil-3-
trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-
carboxílico (ejemplo 276, paso A) y 83 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS
(ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₃N₃, 281.19; encontrada, m/z 282.5
[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.41-7.32 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H),
4.71-4.65 (m, 2H), 4.00-3.41 (m, 2H), 3.32-3.05 (m, 3H), 2.95-2.79 (m, 2H),
2.67-2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).

Ejempl 279

5

2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (73 mg) de acuerdo con el ejemplo 263, usando 201 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 276, paso A) y 122 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₀F₃N₃, 335.16; encontrada, m/z 336.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.86-7.85 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H).

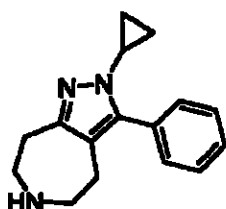
Ejemplo 280

5

4-(2-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó (28 mg) de acuerdo con el ejemplo 263, usando 172 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 276, paso A) y 172 mg de ácido 4-cianofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₂₀N₄, 292.17; encontrada, m/z 293.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.92-7.90 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H).

15

Ejemplo 281

5

2-Ciclopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido N-ciclopropil-hidrazincarboxílico: A una solución de 1.37 g de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-ciano-fenil)-oxaziridin-2-carboxílico en Et₂O (8 mL), se le agregaron 1.2 mL de ciclopropilamina. La mezcla se dejó reposar por 2 h y después se concentró al vacío. La cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc 0 a 25%/hexano), produjo un sólido amarillo pálido impuro que se sublimó bajo alto vacío en un baño de aceite a 50°C, para dar 641 mg del compuesto deseado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 6.31 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.52-0.48 (m, 4H).

Paso B. Clorhidrato de ciclopropil-hidrazina: A una solución del producto del paso A (636 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL), se le añadieron 9 mL de HCl 4.0 M en 1,4-dioxano. La mezcla se envejeció por 12 h, y se concentró entonces al vacío para dar 507 mg del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 2.61-2.57 (m, 1H), 0.71-0.59 (m, 4H).

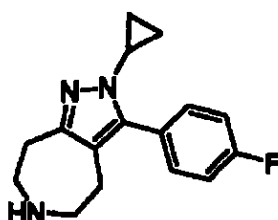
Paso C. Ester *ter*-butilico de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico: El triflato deseado se preparó como en los pasos A y B del ejemplo 176, usando clorhidrato de ciclopropil-hidrazina en lugar de fenilhidrazina, y *t*-butanol en lugar de EtOH, con la adición de 3 equivalentes de trietilamina.

- 5 Paso D. El compuesto del título se preparó (128 mg) de acuerdo con el ejemplo 263, usando 208 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, y 84 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₉N₃, 253.16; encontrada, *m/z* 254.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.57-7.44 (m, 5H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 4H).
- 10

Ejemplo 282

15



2-Ciclopropil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

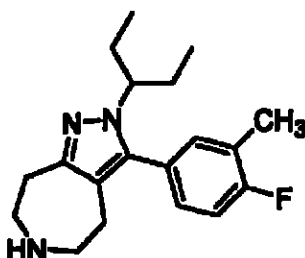
- 20 El compuesto del título se preparó (134 mg) de acuerdo con el ejemplo 281, usando 200 mg de éster *ter*-butílico de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 281, paso C) y 92 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS

(ESI): masa exacta calculada para $C_{16}H_{18}FN_3$, 271.15; encontrada, m/z 272.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.51-7.47 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 2H), 0.93-0.084 (m, 4H).

5

Ejemplo 283

10

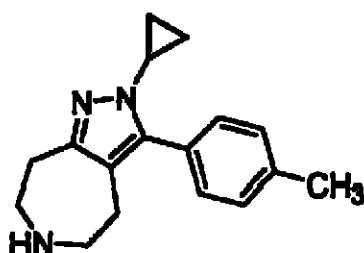


2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (34 mg) de acuerdo con el ejemplo 183, usando 59 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 183, paso A), y 19 mg de ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{26}FN_3$, 315.21; encontrada, m/z 316.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.27-7.18 (m, 3H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 5H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 0.81-0.68 (m, 6H).

Ejemplo 284

5

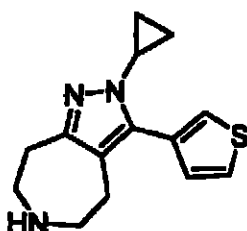
**2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título se preparó (133 mg) de acuerdo con el ejemplo 281, usando 200 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico (ejemplo 281, paso C) y 90 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₁N₃, 267.17; encontrada, m/z 268.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.42-7.34 (m, 4H), 4.68-4.65 (m, 2H), 3.80-3.30 (m, 6H), 2.97 (br s, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.94-0.91 (m, 4H).

15

Ejemplo 285

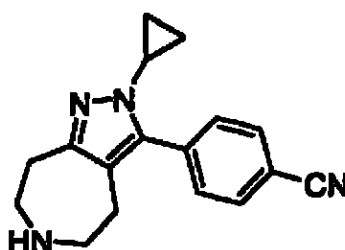
20

**2-Ciclopropil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título se preparó (134 mg) de acuerdo con el

ejemplo 281, usando 200 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 281, paso C) y 84 mg de ácido 3-tiofenborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{14}H_{17}N_3S$, 259.11; encontrada, m/z 260.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.64-7.63 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.70-3.60 (br s, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 4H).

10

Ejemplo 286

15 **4-(2-Ciclopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-il)-benzonitrilo**

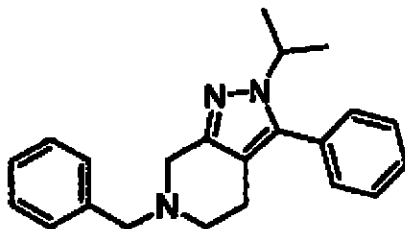
El compuesto del título se preparó (91 mg) de acuerdo con el ejemplo 281, usando 200 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 281, paso C) y 97 mg de ácido 4-cianofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}N_4$, 278.15; encontrada, m/z 279.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.94-7.92 (m, 2H), 7.71-7.70 (m, 2H), 4.66 (br s, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.39-3.19 (m, 4H), 3.01-2.88

20

(m, 2H), 0.96-0.90 (m, 4H).

Ejemplo 287

5



6-Bencil-2-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

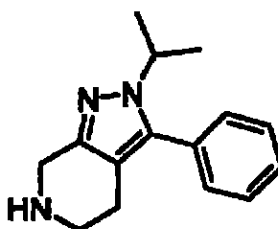
10

Paso A. Ester de 6-bencil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo de ácido trifluoro-metanosulfónico: Se preparó el triflato deseado como en el paso A del ejemplo 189, usando éster etílico de ácido 1-bencil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico en lugar del producto del ejemplo 59, paso A.

15

Paso B. El compuesto del título se preparó (54 mg) como en el ejemplo 263, usando 200 mg del éster de 6-bencil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo de ácido trifluorometanosulfónico y 85 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}N_3$, 331.20; encontrada, m/z 332.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.48 (m, 7H), 7.39-7.37 (m, 2H), 4.59-4.48 (m, 3H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 6H).

20

Ejemplo 288

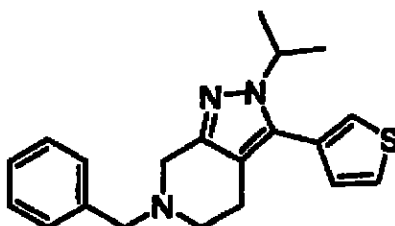
5

2-Isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

A una solución del compuesto del ejemplo 287, paso B (98 mg), en 5 mL de EtOH, se le añadieron 98 mg de Pd 10%/C, seguido de 0.14 mL de 1,4-ciclohexadieno. La mezcla se puso bajo N₂, y se calentó en un baño de aceite a 80°C por 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, para proveer 67 mg de aceite incoloro viscoso. La cromatografía sobre SiO₂ (NH₃ 2M en MeOH, 0 a 8% /EtOAc), dio 59 mg del compuesto del título. El producto (59 mg) se disolvió en Et₂O y se trató con exceso de HCl 1.0 M en Et₂O por 30 minutos. El disolvente se removió al vacío, para dar 68 mg de la sal de HCl correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₅H₁₉N₃, 241.16; encontrada, m/z 242.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.57-7.48 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.47 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.7 Hz, 6H).

10

15

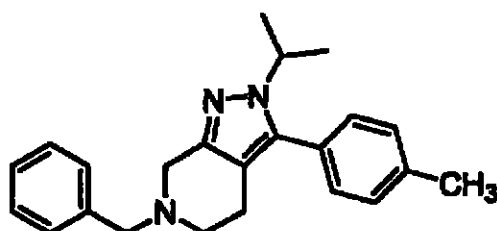
Ejemplo 289

5

6-Bencil-2-isopropil-3-tiofen-3-il-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó (69 mg) de acuerdo con el ejemplo 287, usando 300 mg de éster 6-bencil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico y 133 mg de ácido 3-tiofenborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_3S$, 337.16; encontrada, m/z 338.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.66-7.65 (m, 1H), 7.60-7.57(m, 3H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.21-7.20 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 6H).

15

Ejemplo 290

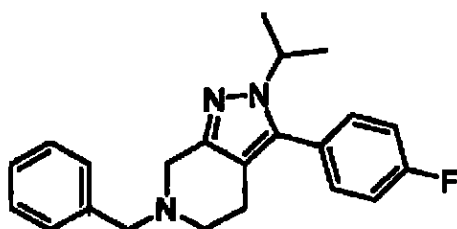
5

6-Bencil-2-isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó (67 mg) de acuerdo con el ejemplo 287, usando 300 mg del éster de 6-bencil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo de ácido trifluorometanosulfónico, y 141 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{23}H_{27}N_3$, 345.22; encontrada, m/z 346.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.42-1.29 (m, 6H).

10

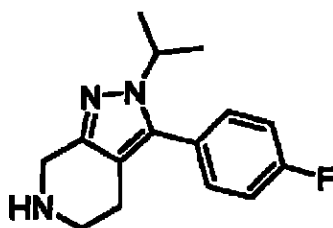
15

Ejemplo 291

5

6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó (72 mg) de acuerdo con el
ejemplo 287, usando 300 mg de éster de 6-bencil-2-isopropil-4,5,6,7-
tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo de ácido trifluoro-metanosulfónico y
146 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para
 $C_{22}H_{24}FN_3$, 349.20; encontrada, m/z 350.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz,
 CD_3OD): 7.60-7.57 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.32-7.27
(m, 2H), 4.59-4.34 (m, 5H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.90-2.85
(m, 2H), 1.43-1.36 (m, 6H).

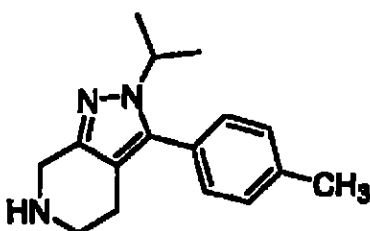
Ejemplo 292

5

3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó (101 mg) de acuerdo con el ejemplo 288, usando 153 mg de 6-bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar del producto del ejemplo 287, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.15; encontrada, m/z 260.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.28 (m, 4H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 6H).

15

Ejemplo 293

20

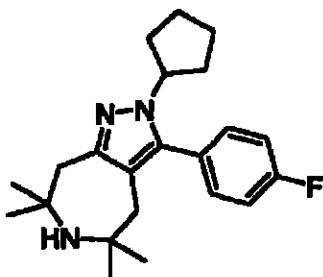
2-Isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó (114 mg) de acuerdo con el

ejemplo 288, usando 163 mg de 6-bencil-2-isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar del producto del ejemplo 287, paso B. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{16}H_{21}N_3$, 255.17; encontrada, m/z 256.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.43-7.32 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.47 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 294

10



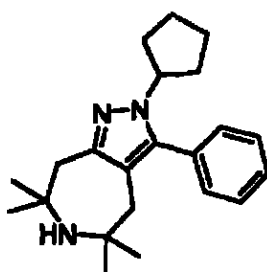
15

2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester de 2-ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-ilo de ácido trifluorometanosulfónico. Se preparó el triflato deseado como en el paso A del ejemplo 180, usando éster etílico de ácido 2,2,7,7-tetrametil-5-oxo-azepan-4-carboxílico (obtenido de 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona, como se muestra en el paso A del ejemplo 59), en lugar de éster *ter*-butílico éster 4-etílico de ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico.

Paso B. El compuesto del título se preparó como en el paso A del ejemplo 263, usando 216 mg del éster 2-ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico y 103 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. El producto (134 mg) se disolvió en Et₂O y se trató con exceso de HCl 1.0 M en Et₂O por 30 minutos. El disolvente se removió al vacío, para dar 146 mg de la sal de HCl correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₃₀FN₃, 355.24; encontrada, m/z 356.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.36-7.26 (m, 4H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.03-1.88 (m, 6H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.35 (s, 6H).

Ejemplo 295



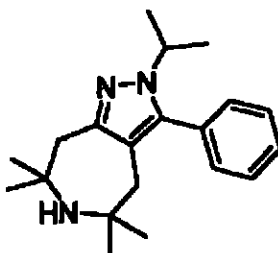
2-Ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (129 mg) como en el ejemplo 294, usando 263 mg de éster 2-ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico y 110

mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{22}H_{31}N_3$, 337.25; encontrada, m/z 338.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.56-7.49 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.03-1.88 (m, 6H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 6H).

5

Ejemplo 296



10

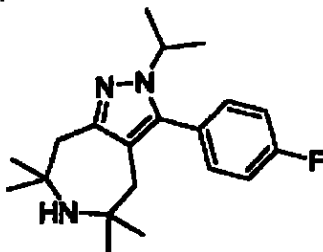
2-Isopropil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Éster 2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico: Se preparó el triflato deseado como en el paso A del ejemplo 294, usando isopropilhidrazina en lugar de ciclopentilhidrazina.

Paso B. El compuesto del título se preparó (98 mg) como en el paso B del ejemplo 294, usando 196 mg de éster 2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico, y 87 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{29}N_3$, 311.24; encontrada, m/z 312.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.52 (m, 3H), 7.32-7.31 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.49-1.34 (m, 18H).

20

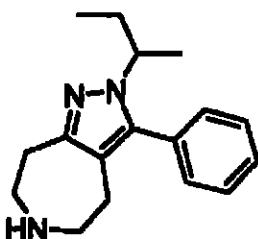
Ejemplo 297



5

3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10 El compuesto del título se preparó (100 mg) como en el ejemplo 296, usando 196 mg de éster 2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-ilico de ácido trifluoro-metanosulfónico y 100 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{28}FN_3$, 329.23; encontrada, m/z 330.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.27 (m, 4H), 4.31 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.47-1.34 (m, 18H).

Ejemplo 298

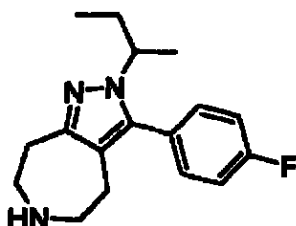
5

2-sec-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 2-sec-butil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-8-carboxílico: Se preparó el triflato deseado de acuerdo con el ejemplo 189, paso A, usando clorhidrato de sec-butilhidrazina (obtenida de 2-butanona como se muestra en el ejemplo 177, paso A) en lugar de clorhidrato de isopropilhidrazina.

Paso B. El compuesto del título se preparó (97 mg) como en el ejemplo 263, usando 216 mg del triflato del paso A y 106 mg de ácido fenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃N₃, 269.38; encontrada, m/z 270.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.58-7.50 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.50-3.18 (m, 6H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.4 Hz, 3H).

20

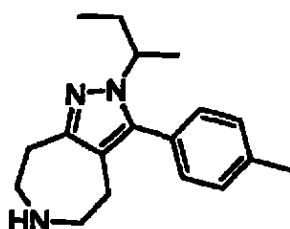
Ejemplo 299

5

2-sec-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (71 mg) como en el ejemplo 263, usando 245 mg del triflato del ejemplo 298, paso A y 153 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.38; encontrada, m/z 288.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.51-3.20 (m, 6H), 2.90-2.73 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.66 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 300

20

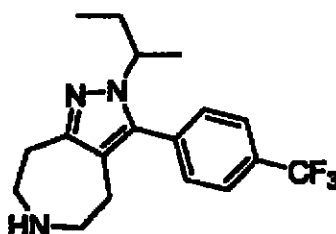
2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (116 mg) como en el ejemplo

263, usando 249 mg del triflato del ejemplo 298, paso A, y 129 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283.41; encontrada, m/z 284.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.37 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.55-3.23 (m, 6H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.67 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 301

10

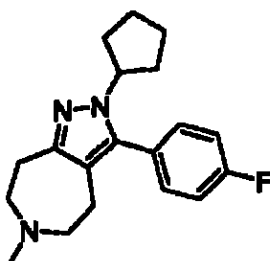


2-sec-Butil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

15

El compuesto del título se preparó (71 mg) como en el ejemplo 263, usando 257 mg del triflato del ejemplo 298, paso A, y 175 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}F_3N_3$, 337.38; encontrada, m/z 338.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.91-7.85 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.52-3.20 (m, 6H), 2.93-2.75 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 302

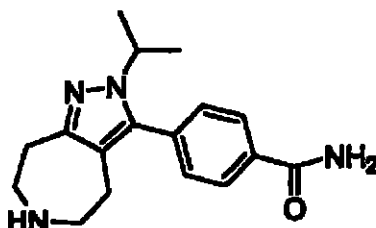
5

2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

10 El compuesto del título se preparó (186 mg) de 216 mg del
producto del ejemplo 182, de acuerdo con el ejemplo 208. El producto se
disolvió en Et₂O y se trató con exceso de HCl 1.0 M en Et₂O, para dar la sal
de HCl correspondiente. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄FN₃,
313.41; encontrada, m/z 314.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.38-
15 7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.64-3.57
(m, 1H), 3.33-3.15 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H),
2.04-1.84 (m, 6H), 1.65-1.54 (m, 2H).

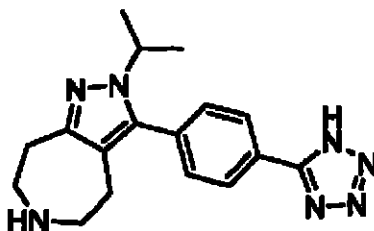
Ejemplo 303

5

**4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-il)-benzamida**

El compuesto del título se preparó (26 mg) como en el ejemplo 263, usando 206 mg del triflato del ejemplo 189, paso A, y 135 mg de ácido 4-benzamidaborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}N_4O$, 298.38; encontrada, m/z 299.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.93-7.89 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.16 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.51-2.46 (m, 2H), 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

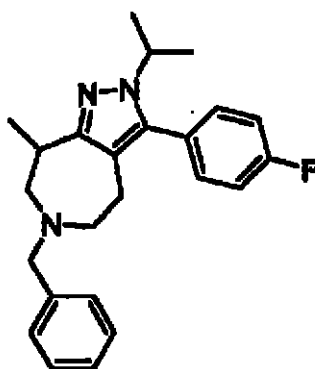
15

Ejemplo 304**2-Isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-

ii)-fenil]-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: Una solución en tolueno de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-ciano-fenil)-2-isopropil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (intermediario en el ejemplo 212) y azida de tributilestaño, se calentó a reflujo por 48 h. La mezcla se
5 concentró y el residuo se purificó en SiO₂ (EtOAc 0 a 75%/hexano), para dar 89 mg del tetrazol deseado como un vidrio.

Paso B. Se disolvió el producto del paso A en dioxano y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 mL), y la mezcla se agitó a t.a. Después de 48 h el líquido se decantó, y los sólidos se lavaron con dioxano y se secó al vacío,
10 para dar 60 mg del compuesto del título. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₁N₇, 323.40; encontrada, m/z 324.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8.24-8.20 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.42 (d, J=6.8, 6H).

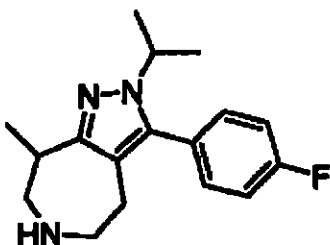
Ejempl 305

6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-2,2,6-triaza-azuleno

10

Paso A. Éster 6-bencil-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico: Se preparó el triflato deseado como en el paso A del ejemplo 189, usando éster etílico de ácido 1-bencil-6-metil-5-oxo-azepan-4-carboxílico (obtenido de 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ona, como se muestra en el paso A del ejemplo 59) en lugar de éster *ter*-butílico éster 4-etílico de ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico.

Paso B. El compuesto del título se preparó (29 mg) como en el ejemplo 287, paso B, de 151 mg del triflato del paso A, y 110 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}FN_3$, 377.50; encontrada, m/z 378.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.37 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.78 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.55-2.43 (m, 3H), 1.40 (d, $J=6.6$, 3H), 1.37 (d, $J=6.6$, 3H), 1.33 (d, $J=7.1$, 3H).

Ejemplo 306

5

3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

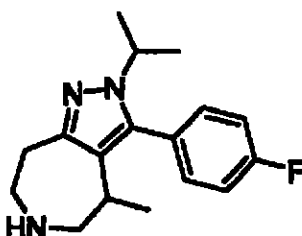
Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 3-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico: A una solución a -78°C de éster *ter*-butilico de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico en THF (100 mL), se añadió LDA (50 mL, 1.8 M en THF) con agitación durante 1 hora. Se añadió entonces yoduro de metilo (5 mL), y la mezcla se dejó calentando lentamente a t.a. y se agitó por 24 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (20 mL).

15 La mezcla se vertió en H_2O (800 mL), se extrajo con EtOAc y se concentró. La purificación sobre SiO_2 (120 g, EtOAc 0 a 10%/hexano), dio 3.83 g del producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 4.23-4.14 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.61-2.37 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

20 **Paso B.** Ester *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-8-metil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El producto del paso A (2.01 g) se trató con diazoacetato de etilo (1.5 mL) como en el paso A de ejemplo 59. El material resultante (2.90 g) fue

transformado entonces al triflato deseado (2.68 g) como se muestra en el paso A del ejemplo 189. La secuencia de reacción produjo también 0.60 g de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-4-metil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

- 5 Paso C. El compuesto del título se preparó (1.62 g) como en el paso A del ejemplo 263, de 2.68 g del triflato del paso B y 1.36 g de ácido 4-fluorofenilborónico. El producto de acoplamiento se trató con TFA (20 mL) en 50 mL de CH₂Cl₂ durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con NaOH 1 M (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL, 3x). La capa orgánica
- 10 combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para proveer el material deseado. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287.18; encontrada, m/z 288.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.18-7.05 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J=7.3 Hz,
- 15 3H).

Ejemplo 307

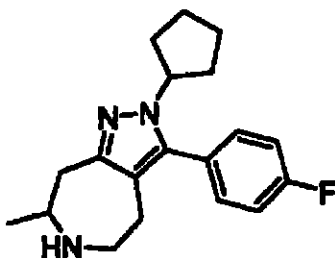
5

3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (154 mg) como en el ejemplo 177, pasos C y D, de 0.60 g del triflato del ejemplo 306, paso B, y 0.57 g de ácido 4-fluorofenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18; encontrada, m/z 288.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.3$ Hz, 3H).

Ejemplo 308

5



**2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

Paso A. Ester *ter*-butilico de ácido 2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico: Una solución de éster *ter*-butilico de ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (2.97 g) en TMEDA (2.2 mL) se enfrió a -78°C , y se añadió gota a gota *sec*-BuLi (1.8 M en THF, 13 mL). La solución amarilla resultante se envejeció a -78°C durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (1.5 mL), y la mezcla se calentó de -78°C a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (800 mL), y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación sobre SiO_2 (330 g, EtOAc 5 a 20%/hexano), produjo 1.65 g de éster *ter*-butilico de ácido 7-metil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]decan-8-carboxílico. Alícuotas múltiples de este éster se combinaron (2.29 g), se trataron con 5 mL de HCl concentrado en 10 mL de dioxano, y se calentaron a 65°C por 6 h. El disolvente se removió y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con dicarbonato de di-*ter*-butilo (1.0 g). Después de 5 días, la mezcla se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y H_2O , y se extrajo con CH_2Cl_2 . La

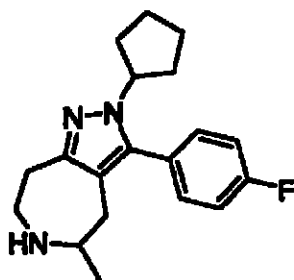
purificación sobre SiO₂ (120 g, EtOAc 5 a 15%/hexano), produjo 1.40 g del producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 4.69-4.59 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (d, J=7.1 Hz, 3H).

Paso B. Ester *ter*-butilico de ácido 2-ciclopentil-7-metil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico: El producto del paso A (1.40 g) se trató con diazoacetato de etilo como en el paso A del ejemplo 59. El material resultante (1.0 g) se transformó en el triflato deseado (0.78 g) como se describe en el paso A del ejemplo 180. La secuencia de reacción produjo también éster *ter*-butilico de ácido 2-ciclopentil-5-metil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

Paso C. El compuesto del título se preparó (160.4 mg) como en el ejemplo 263, de 301 mg del triflato del paso B y 185 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. La secuencia produjo también 2-ciclopentil-3-(4-fluorofenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. Los isómeros se separaron mediante cromatografía sobre SFC. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₂₄FN₃, 313.41; encontrada, m/z 314.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.16-1.82 (m 6H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.3 Hz, 3H).

Ejemplo 309

5



**2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

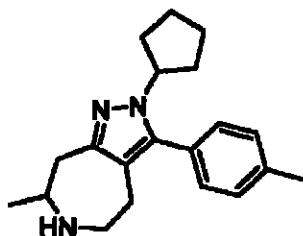
10

El compuesto del título se preparó (3.8 mg) como se describe en el ejemplo 308. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}FN_3$, 313.41; encontrada, m/z 314.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.19 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 4H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.14-1.80 (m 6H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.22 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 310

20



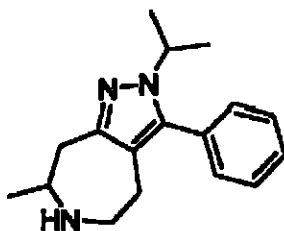
2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (64 mg) de 193 mg del triflato

del ejemplo 308, paso B, y 117 mg de ácido 4-metilfenilborónico. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_3$, 309.45; encontrada, m/z 310.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.28-7.25 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17-1.82 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

Ejemplo 311

10



2-isopropil-7-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

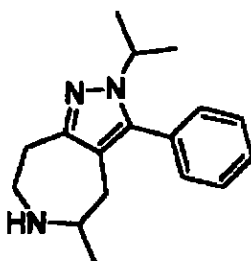
15 El compuesto del título se preparó (102 mg) como en el ejemplo 263, usando 260 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-7-metil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (como se describe en el ejemplo 308, reemplazando ciclopentil hidrazina con isopropil hidrazina) y 101 mg de ácido fenilborónico. La

20 secuencia de reacción dio también 2-isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; encontrada, m/z 270.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 7.58-7.52 (m, 3H), 7.36-7.35 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.65-3.57 (m,

1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.43-1.40 (m, 6H).

Ejemplo 312

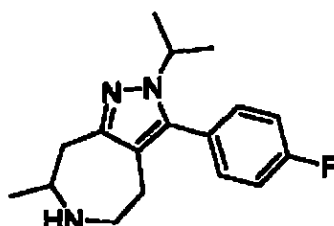
5



2-Isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

10

El compuesto del título se preparó (28 mg) como en el ejemplo 311, y se purificó por cromatografía sobre SFC. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; encontrada, m/z 270.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 7.58-7.52 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.5-3.47 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 6H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H).

Ejempl 313

5

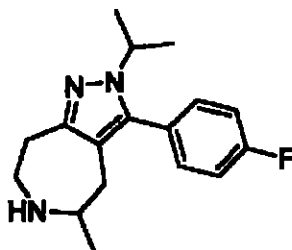
3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (127 mg) como en el ejemplo 311, usando 260 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-7-metil-3-trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico y 115 mg de ácido 4-fluorofenilborónico. La secuencia de reacción dio también 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287.18; encontrada, m/z 288.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.41-1.38 (m, 6H).

15

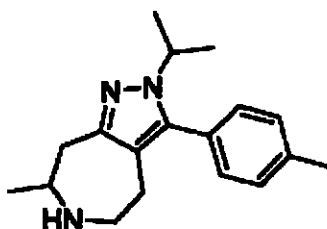
Ejemplo 314

5

**3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título se preparó (36 mg) como en el ejemplo 311, y se purificó por cromatografía sobre SFC. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18; encontrada, m/z 288.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 7.37-7.35 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 315

20

2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

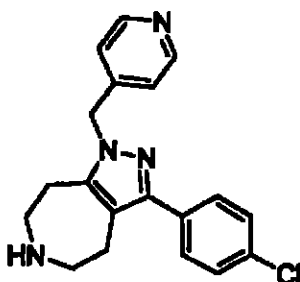
El compuesto del título se preparó (127 mg) como en el ejemplo 311, usando 260 mg de éster *ter*-butilico de ácido 2-isopropil-7-metil-3-

trifluorometanosulfonilo-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico y 112 mg de ácido 4-metilfenilborónico. La secuencia de reacción dio también 2-isopropil-5-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283.20; encontrada, m/z 284.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 7.38-7.36 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 3H), 2.84-2.70 (m, 2H), 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.42-1.37 (m, 6H).

Los compuestos de los ejemplos 316 a 323 se prepararon como se describe en el ejemplo 283, con los ajustes como se indica.

Ejemplo 316

15



3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

20

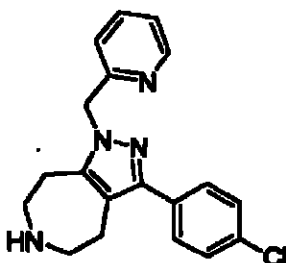
El compuesto del título se preparó (0.02 g) de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.3 mmol), usando cloruro ácido de 4-clorometil-piridina (0.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa

exacta calculada para $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338.13; encontrada, m/z 339.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.49-8.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 1H).

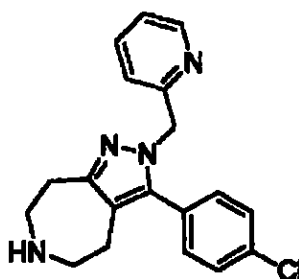
5

Ejemplo 317

10

**3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno**

El compuesto del título se preparó (0.01 g) de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.4 mmol), usando cloruro ácido de 2-clorometil-piridina (0.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. La secuencia de reacción dio también éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338.13; encontrada, m/z 339.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.49-8.48 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 4H).

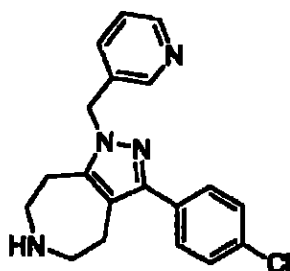
Ejemplo 318

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (0.011 g) de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-
azuleno-6-carboxílico (ejemplo 317) de acuerdo con el ejemplo 103, paso C.
MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₉ClN₄, 338.13; encontrada, m/z
339.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.44-8.43 (m, 1H), 7.56-7.55 (m,
1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.20 (s, 2H),
15 2.98-2.96 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 4H), 2.48-2.46 (m, 2H).

Ejemplo 319



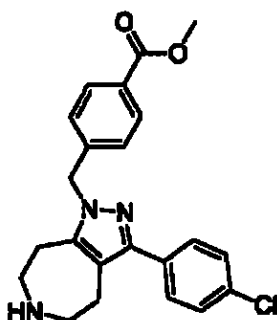
3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó de éster *ter*-butílico de ácido

10 **3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico**
(ejemplo 103, paso B; 0.3 mmol), usando cloruro ácido de 3-clorometil-piridina
(0.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. Se obtuvo el compuesto del título
como una mezcla 2:1 (25 mg) con 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-3-ilmetil-
2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. Datos para la mezcla: MS (ESI):
15 masa exacta calculada para C₁₉H₁₉ClN₄, 338.13; encontrada, m/z 339.4
[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.47-8.14 (m, 2H), 7.42-7.03 (m, 6H),
5.39-5.07 (dos s, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.72-2.43 (m, 2H).

Ejemplo 320

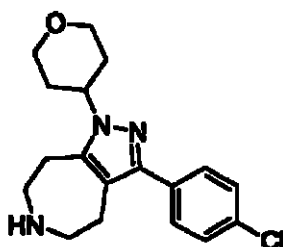
5



**Ester metílico de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-
azuleno-1-ilmetil]-benzoico**

10 El compuesto del título se preparó (0.03 g) de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.3 mmol), usando éster metílico de ácido 4-bromometil-benzoico (0.5 mmol) en lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₂H₂₂ClN₃O₂, 395.14; encontrada, m/z 396.4

15 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.63-7.19 (m, 7H), 7.03-7.02 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.79-2.67 (m, 8H).

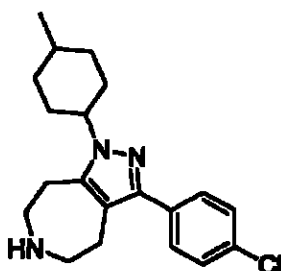
Ejemplo 321

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

El compuesto del título se preparó de éster *ter*-butilico de ácido

- 10 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico
(ejemplo 103, paso B; 0.40 mmol), usando 4-cloro-tetrahidro-pirano (1.5 mmol)
en lugar de cloro-ciclobutano. Se obtuvo el compuesto del título como una
mezcla 2:1 (10 mg) con 3-(4-cloro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. Datos para la mezcla: MS (ESI): masa exacta
15 calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O$, 331.15; encontrada, m/z 332.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN
(500 MHz, CD_3OD): 7.44-7.42 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H),
4.36-4.33 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 3H),
3.28-3.25 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 8H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 1H),
2.19-2.10 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 1H).

Ejemplo 322

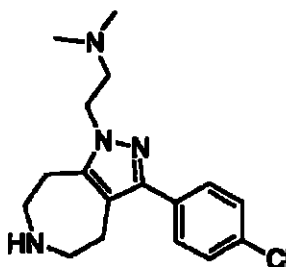
5

**3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-ciclohexil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

10 El compuesto del título se preparó (11 mg) de éster *ter*-butilico
de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-
carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.30 mmol), usando 1-bromo-4-metil-
ciclohexano (1.0 mmol) en lugar de cloro-ciclobutano. La secuencia de
reacción dio también éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-clorofenil)-2-(4-metil-
15 ciclohexil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico en el paso
de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₀H₂₈ClN₃, 343.18;
encontrada, m/z 344.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.40-7.34 (m,
4H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.17-3.15 (m,
2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.52-1.10 (m,
20 2H), 0.91-0.87 (m, 4H).

Ejempl 323

5



{2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-1-il]-et-il}-

dimetil-amina

10

El compuesto del título se preparó de éster *ter*-butílico de ácido

3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico

(ejemplo 103, paso B; 0.33 mmol), usando cloruro ácido de (2-cloro-etil)-
dimetil-amina (0.66 mmol) en lugar de cloro-ciclobutano. Se obtuvo el

compuesto del título como una mezcla 2:1 (10 mg) con {2-[3-(4-cloro-fenil)-

15

5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-2-il]-etil}-dimetil-amina. Datos para

la mezcla: MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₇H₂₃ClN₄, 318.16;

encontrada, m/z 319.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.45 (m,

2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 1.3H), 4.27-4.26 (m, 0.7H), 3.63-3.61

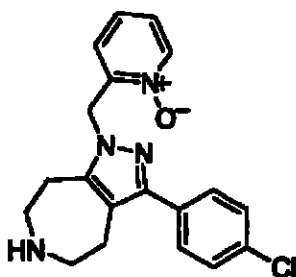
(m, 1.3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.24-3.23 (m, 2H), 3.14-3.12

20

(m, 0.7H), 3.00-2.98 (m, 1.3H), 2.91 (s, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.75-2.73 (m, 0.7H).

Ejemplo 324

5



3-(4-Cloro-fenil)-1-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno

10 Una mezcla de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 317; 0.1 mmol) y mCPBA (0.1 g) en dicloroetano (10 mL), se calentó a 80°C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo se

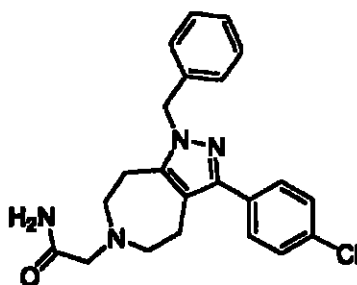
15 diluyó con MeOH (5 mL). Se añadió cloruro de hidrógeno (1M, 2 mL), y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. Después de concentración, la purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea (NH₃ 2M/MeOH en CH₂Cl₂) produjo el compuesto deseado (34 mg). MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₉H₁₉ClN₄O, 354.12; encontrada, m/z 355.2

20 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.20-8.19 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H).



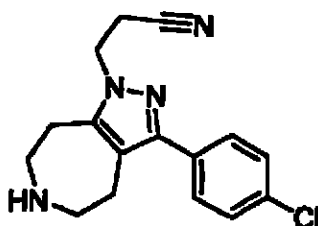
Ejempl 325

5



2-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-il]-
acetamida

10 Una mezcla de 1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (ejemplo 59, paso E; 0.05 mmol), 2-
 bromo-acetamida (8 mg) y Na_2CO_3 (15 mg) en acetona (2 mL), se agitó a
 25°C durante 16 h. Después de concentración, la purificación mediante
 15 el compuesto deseado (6 mg). MS (ESI): masa exacta calculada para
 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$, 394.16; encontrada, m/z 395.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz,
 CDCl_3): 8.49-8.48 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.32-7.30 (m,
 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H),
 2.76-2.74 (m, 2H).

Ejemplo 326

5

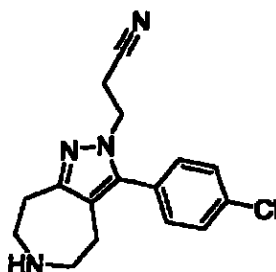
3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-1-il]-propionitrilo

A una mezcla de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 103, paso B; 0.05 mmol), NaOH (50% acuoso, 0.2 mL) y Bu₄NHSO₄ (0.005 mmol) en dicloroetano (5 mL), se añadió 3-bromo-propionitrilo (0.1 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h, y se calentó entonces a 80°C durante 1 h. Después de concentración, la purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc/hexano) produjo éster *ter*-butilico de ácido 3-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-1-il]-propionitril-6-carboxílico. La desprotección de este éster de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C, dio el compuesto del título (9 mg). La secuencia de reacción dio también éster *ter*-butilico de ácido 3-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-2-il]-propionitril-6-carboxílico en el paso de alquilación. MS (ESI): masa exacta calculada para C₁₈H₁₇ClN₄, 300.11; encontrada, m/z 301.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.44-7.37 (m, 4H), 4.39-4.37 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.95-2.92 (t, J=6.1 Hz, 2H).

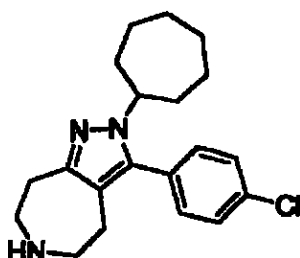
20

Ejemplo 327

5

**3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-2-il]-propionitrilo**

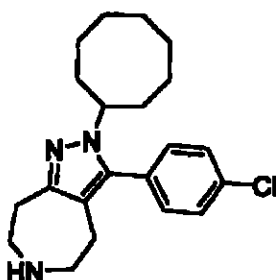
El compuesto del título se preparó (0.004 g) de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azuleno-2-il]-
propionitril-6-carboxílico (ejemplo 326), de acuerdo con el método de
desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada
para C₁₆H₁₇ClN₄, 300.11; encontrada, m/z 301.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz,
CD₃OD): 7.50-7.48 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 2H), 4.14-4.11 (t, J=6.1 Hz, 2H),
15 3.32-3.31 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.86-2.84 (t, J=6.1
Hz, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H).

Ejemplo 328

5

3-(4-Cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (0.010 g) de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 254, paso C), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.18; encontrada, m/z 344.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 4H), 1.40-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 329

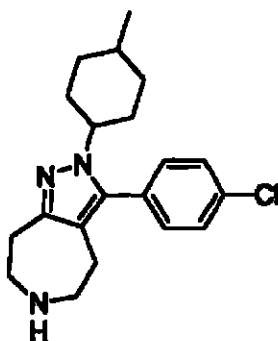
5

3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclooctil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

El compuesto del título se preparó (0.017 g) de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclooctil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno-6-carboxílico (ejemplo 255, paso C), de acuerdo con el método de
desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada
para $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357.20; encontrada, m/z 358.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz,
CD₃OD): 7.61-7.58 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.41-3.39
15 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.15-2.11
(m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.31-1.29 (m, 2H).

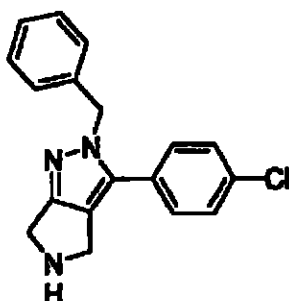
Ejempl 330

5

**3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

10

El compuesto del título se preparó (0.007 g) de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (ejemplo 322, paso C), de acuerdo con el método de desprotección del ejemplo 103, paso C. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.18; encontrada, m/z 344.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.59-7.57 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.05-0.91 (m, 6H).

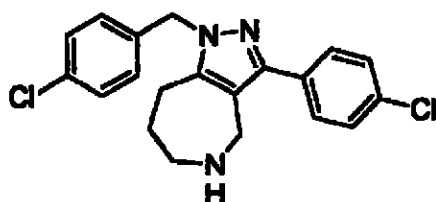
Ejemplo 331**2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolol[3,4-c]pirazol**

5 A una solución de LDA (1.80 M en THF, 20 mmol) en THF (100
10 mL) a -78 °C, se le añadió gota a gota una solución de éster *ter*-butilico de
ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (10 mmol) en THF (10 mL). Después de
20 minutos, se le agregó una solución de cloruro de 4-clorobencilo (15 mmol)
en THF (10 mL). Entonces la mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 16
h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y la capa
15 orgánica se separó y se concentró, para dar el éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-
cloro-bencil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico. Este residuo (porción de 1/8,
aproximadamente 1.25 mmol) se diluyó con EtOH (10 mL), y se trató con
cloruro ácido de bencil hidrazina (1.5 mmol) y K₂CO₃ (5 mmol). La mezcla se
agitó a 25°C durante 16 h. La concentración y la purificación mediante
20 cromatografía de vaporización instantánea (EtOAc/CH₂Cl₂), proveyeron éster
ter-butilico de ácido 2-bencil-3-(4-clorofenil)-2,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-
c]pirazol-5-carboxílico. Una solución del éster y TFA (2 mL) en CH₂Cl₂ (10
mL) se agitó a 25°C por 4 h. La concentración y la purificación mediante

cromatografía de vaporización instantánea (NH_3 2M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$),
proveyeron el compuesto deseado (10 mg). MS (ESI): masa exacta calculada
para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$, 309.10; encontrada, m/z 310.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz,
5 CDCl_3): 7.37-7.21 (m, 7H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.04
(s, 2H).

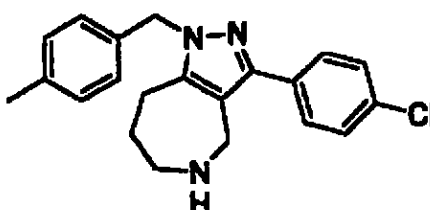
Ejemplo 332

10



1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

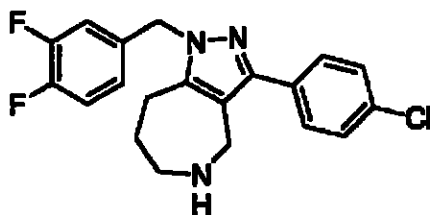
El compuesto del título (0.017 g), como una sal clorhidrato, se
15 preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-
1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.15 g), usando
bromuro de 4-clorobencilo (0.1 g) en lugar del cloruro de bencilo del ejemplo
59, paso D. MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3$, 371.10;
encontrada, m/z 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.50 (m,
20 4H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.57-3.53
(m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H).

Ejempl 333

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

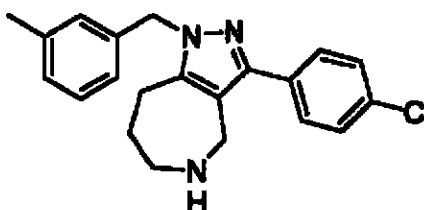
El compuesto del título (0.011 g), como una sal de clorhidrato, se preparó de éster *ter*-butilico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.15 g), usando bromuro de 4-metilbencilo (0.09 g) en lugar del cloruro de bencilo del ejemplo 59, paso D. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; encontrada, m/z 352.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.46-7.39 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H).

Ejemplo 334

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-
azuleno

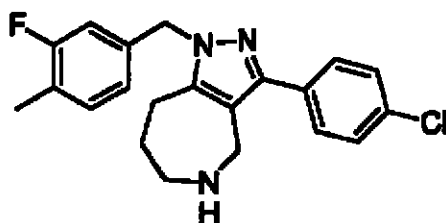
El compuesto del título se preparó (0.005 g) de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-
carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.07 g), usando bromuro de 3,4-
difluorobencilo (0.06 g) en lugar del cloruro de bencilo del ejemplo 59, paso D.
MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12; encontrada, m/z
374.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.34 (m, 4H), 7.16-7.10 (m,
15 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.09-3.06
(m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H).

Ejemplo 335

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

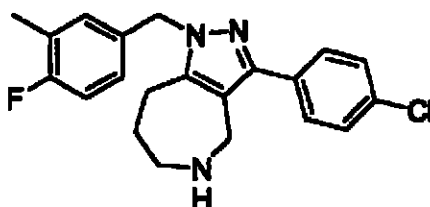
El compuesto del título se preparó (0.012 g) de éster *ter*-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando bromuro de 3-metilbencilo (0.06 g) en lugar del cloruro de bencilo del ejemplo 59, paso D. MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; encontrada, m/z 352.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.43 (m, 4H), 7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 2H).

Ejemplo 336

5

**3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-
azuleno**

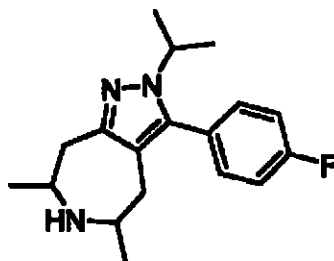
El compuesto del título se preparó (0.002 g) de éster *ter*-butílico
10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-
carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando bromuro de 3-fluoro-4-
metilbencilo (0.09 g) en lugar del cloruro de bencilo del ejemplo 59, paso D.
MS (ESI): masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369.14; encontrada, m/z
370.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.43 (m, 4H), 7.19 (t, $J=7.9$
15 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.87-
2.85 (m, 2H), 2.23 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H).

Ejemplo 337

5

3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-
azuleno

El compuesto del título se preparó (0.001 g) de éster *ter*-butílico
 10 de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-
 carboxílico (ejemplo 59, paso C; 0.1 g), usando bromuro de 4-fluoro-3-
 metilbencilo (0.09 g) en lugar del cloruro de bencilo del ejemplo 59, paso D.
 MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₁H₂₁ClFN₃, 369.14; encontrada, m/z
 370.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7.48-7.43 (m, 4H), 7.08-7.06 (m,
 15 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.89-2.86
 (m, 2H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.80 (m, 2H).

Ejemplo 338

5

**3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,7-dimetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno**

10 El compuesto del título se preparó de forma análoga a los descritos anteriormente.

Métodos de prueba

15 **Farmacología *in vitro***

1. Afinidad por los sitios de unión del receptor 5-HT₇

La afinidad de los compuestos descritos en esta invención por el sitio de unión del receptor 5-HT₇, se evaluó mediante una prueba de unión a radioligando de competencia individual. La prueba se llevó a cabo en
20 membranas preparadas de células HEK-293 que habían sido sometidas a transfección estable con el receptor 5-HT_{7a} de rata (GB: NM022938). Se rasparon células de las placas de cultivo, se suspendieron en Tris-HCl 50 mM pH 7.5, y se recogieron por centrifugación (1000 rpm por 5 minutos). Las

pellas de células se homogenizaron (Polytron, 15 s, ajuste 5) en Tris-HCl 50 mM (pH 7.5), EDTA 5 mM. Después de centrifugación (15,000 rpm por 25 min), las membranas (135 µg de proteína/mL) se resuspendieron en el mismo amortiguador y se incubaron 60 minutos a t.a. con [³H]5-CT 1 nM en presencia
5 de una concentración creciente de compuestos de prueba. Se definió la unión no específica en presencia de 5-HT 10 µM. Se detuvo la incubación mediante filtración rápida usando el cosechador de células (Packard). Se hizo el conteo de la radioactividad en un TopCount-NXT (Packard).

Se generaron curvas de inhibición sigmoidales y se ajustaron
10 mediante análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism). Se calcularon valores de CI₅₀ (concentración que produce 50% de inhibición de la unión a radioligando específica). Se derivaron valores de K_i de acuerdo con Cheng y Prussoff (*Biochem. Pharmacol.* (1973) 22: 3099-3108). Los experimentos se hicieron por triplicado.

15 Se prepararon soluciones de fármaco de abastecimiento (10 mM) en DMSO (la concentración de prueba final de DMSO no excediendo 0.4%). Se prepararon diluciones de fármaco en amortiguador de prueba. Los datos se muestran en el cuadro 1 más adelante.

2. Efecto sobre la actividad de la adenilil ciclasa

20 Las propiedades funcionales *in vitro* de los compuestos descritos en esta invención se evaluaron en una prueba de adenilil ciclasa. Se sembraron células HEK-293 transfectadas establemente con el receptor 5-HT_{7a} de rata, en placas de 96 cavidades. Se lavaron las células con 200 µL

de DNEM/F12, y se incubaron 10 minutos con 80 μ L de 3-isobutil-1-metilxantina 2 mM. Se añadieron compuestos (10 μ L) por otros 10 minutos. Después, se añadió 5-CT (10 μ L). Después de 20 minutos, la incubación se detuvo agregando 20 μ L de HCl 0.5 N. Se incubaron las placas a 4°C durante 5 30 minutos. Se analizó el contenido de AMPc en 20 μ L del sobrenadante con un equipo disponible comercialmente (Perkin Elmer), usando ^{125} I-AMPc. Se calcularon curvas sigmoidales de mejor ajuste mediante análisis de regresión no lineal usando GrapPad Prism.

La actividad de la adenilil ciclasa estimulada por 5-CT en células 10 HEK-293/r5-HT_{7a}, fue inhibida por el compuesto del ejemplo 59, con una pK_B calculada de aproximadamente 8, que concuerda bien con el valor de K_i determinado de estudios de unión de [^{3} H]5-CT.

3. Afinidad por los sitios de unión del receptor 5-HT_{2A}

La afinidad de los compuestos por el receptor 5-HT_{2A} de rata se 15 evaluó mediante una prueba de unión de radioligando competitiva usando [^{3} H]cetanserina como el radioligando. La prueba se llevó a cabo en membranas de corteza de rata como se describió anteriormente (Schotte, A. y otros, *Psychopharmacology* (1996) 124: 57-73). En resumen, se homogenizó tejido del cerebro (corteza de rata) en 20 volúmenes en peso húmedo de 20 tejido de amortiguador Tris-HCl (50 mM, pH 7.4). La fracción de membrana total se recogió por filtración y se lavó mediante pruebas de centrifugación subsiguientes (25 min a 25,000 g a 4 °C). Se resuspendieron las membranas en amortiguador Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) que contenía [^{3} H]cetanserina 1 nM.

Se calculó la unión no específica en presencia de risperidona 10 μ M. La incubación se terminó mediante filtración rápida sobre filtros Whatman GF/B remojados previamente en polietilenimina al 0.1%, y un paso de lavado con 1 mL de amortiguador Tris-HCl enfriado en hielo, pH 7.4. Se calcularon los valores de pK_i para todos los compuestos usando la ecuación $pK_i = -\log K_i$, en donde se calculó K_i de acuerdo con el método de Cheng y Prusoff (*Biochem Pharmacol.* (1973) 22: 3099-3108) ($CI_{50}/(1+[S]/K_d)$, en donde $[S] = 1$ nM; $K_d = 0.42$ nM). Todos los valores del cuadro 1 se muestran en unidades de nM. Se muestran los datos en el cuadro 1 más adelante.

10 4. Afinidad por los sitios de unión del receptor 5HT₂

La unión al receptor se realizó usando los receptores 5-HT_{2A} (GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) y 5-HT_{2C} (GB: M81778) recombinantes de humano. La afinidad de los compuestos por los diferentes subtipos del receptor de 5-HT₂ humano, se evaluó mediante pruebas de unión a radioligando competitivas usando [³H]cetanserina (h5-HT_{2A}) o [³H]mesulergina (h5-HT_{2B} y h5-HT_{2C}). Las pruebas se llevaron a cabo en membranas preparadas de células NIH3T3 transfectadas establemente con h5-HT_{2A}, o células CHO transfectadas establemente con h5-HT_{2B} y h5-HT_{2C}. Se calcularon valores de K_i para todos los compuestos, de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* (1973) 22: 3099-3108) ($CI_{50}/(1+[S]/K_d)$, en donde $[S] = 1$ nM (5-HT_{2A}), 4 nM (5-HT_{2B}) y 3 nM (5-HT_{2C}); $K_d = 0.4$ nM (5-HT_{2A}), 3.5 nM (5-HT_{2B}) y 3 nM (5-HT_{2C}). Los datos se muestran en el cuadro 1 más adelante.

275
372

5. Prueba funcional *in vitro* para el receptor 5-HT₂ (calcio intracelular)

Las propiedades funcionales *in vitro* de estos compuestos en los diferentes subtipos del receptor 5-HT₂, se determinaron usando una lectora de placa de formación de imágenes fluorométricas (FLIPR) con base en la prueba de calcio, como se describió anteriormente (Porter y otros, 1999, Jerman, J. C. y otros, *Eur. J. Pharmacol.* (2001) 414: 23-30). Los receptores 5-HT₂ están ligados a la familia Gq de proteínas G, y a la activación subsiguiente de fosfolipasa C, inducción de metabolismo de fosfoinosítido, y a un incremento de la concentración del calcio intracelular. Las mismas líneas de células que se describieron en la sección anterior (unión de receptor), se usaron para los experimentos de FLIPR.

CUADRO 1: Afinidades de unión (nM)

15

Ejemplo	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}
1	120	NT	NT	NT
17	70	NT	NT	NT
18	25	NT	NT	NT
22	45	NT	NT	NT
26	18	NT	NT	NT
38	pK _b 7.8	NT	NT	NT
47	7	9	64	24
57	15	NT	NT	NT
59	6	280	160	74
64	19	18	NT	NT

20

376
373

Cuadro 1 (Continuación)

5	74	5	100	94	180
	75	7	200	100	320
	76	8	210	350	690
	87	33	NT	NT	NT
	98	40	NT	NT	NT
	100	30	NT	NT	NT
	103	7.7	60	44	150
	104	9	80	52	360
	108	9	NT	100	800
	111	17	NT	NT	NT
10	114	32	NT	90	400
	117	20	NT	NT	NT
	118	8	20	NT	NT
	119	39	NT	NT	NT
	120	40	NT	NT	NT
	131	120	7	4.2	50
	133	125	2.3	3.5	10
	160	7	300	350	3500
	165	4	100	310	180
	166	8	80	560	590
15	167	75	NT	350	10000
	172	37	NT	NT	NT
	174	40	NT	NT	NT
	177	80	7	7	110
	178	85	3	3	NT
	180	10	1.5	1.4	12
	181	37	1.5	1.8	11
	182	90	0.74	1.4	18
	183	240	7	54	70
	184	120	1	17	15
20	186	61	1	24	20
	190	16	10	22	51
	191	30	NT	NT	NT
	192	20	2.5	0.9	15
	209	6	1.1	1.4	12
	210	7	2	0.75	20
	211	8.5	5	0.5	18
	212	93	25	12	425
	213	12	7.5	4.7	80
	214	5	NT	2	170
	215	30	8	95	NT

377
379

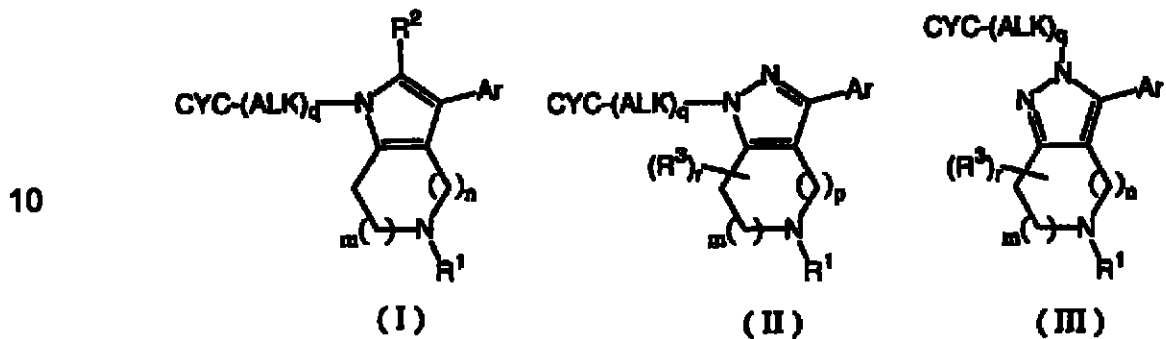
Cuadro 1 (Continuación)

5	216	70	6	20	17
	217	25	1	0.65	10
	218	75	1.7	1.8	15
	220	55	1.3	0.55	6.8
	232	20	25	0.50	66
	233	15	4	25	16
	236	950	7	4.5	32
	238	40	1	0.50	13
	241	310	9	9.5	38
	242	21	8	1.3	45
10	253	75	NT	25	625
	255	60	NT	NT	NT
	257	9	NT	2	110
	273	5	400	NT	NT
	276	90	3	2.5	90
	277	150	0.9	3	40
	278	35	0.1	0.2	10
	279	80	0.8	1	45
	280	3300	1.5	6	120
	282	100	6	20	200
15	283	5000	10	60	150
	284	10	1	2	60
	285	29	60	6	500
	286	335	50	80	5000
	298	50	5	6.5	60
	299	35	1.7	9	26
	300	10	0.3	0.8	12
	301	40	1.6	3	100
	302	100	0.2	1.3	21.5
	305	600	20	60	2200
20	306	120	1	22	39
	308	5200	2	3	162
	309	130	30	15	130
	310	475	0.2	0.4	30
	311	80	140	100	3000
	313	30	100	40	1000
	315	12	9	3	300
	316	9.1	60	530	5000

NT = no probado.

N UVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina, de fórmula (I), (II) o (III):



- en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^r, o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-,
- 15 - (CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^r se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z
- 20

se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^h)CORⁱ, -(N-R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde Rⁱ es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^f; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R^f; y (f) un

grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos

5 átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R^f; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R^f; ALK

10 es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H,

15 alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo,

20 seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alquileo(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^q se selecciona del grupo que consiste de -OH, -

alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆, o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo

5 hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆, o

10 dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂, -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (ii) fenilo o piridilo fusionado en

15 dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los

20 anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^a; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono

reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene
5 un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-
10 , di- o trisustituida con R^q; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en
15 donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida con R^q; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son
20 carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q; y (viii) un

anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo
teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O,
S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2
miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un
5 miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en
dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo
de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo
carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1
miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O,
10 S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2
miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a
5 sustituyentes R^q; R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de
C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-
alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y
15 cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido
opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-
alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo,
piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s)R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan
independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el
20 nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo
teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono
reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene
opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s)R^u, -

(N-R^y)COR^y, -(N-R^y)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^y es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^y en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se
 5 selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituídos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b
 10 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; R² se selecciona del grupo que consiste de H,
 15 alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇; y enantiómeros, diasterómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 o 2.

20 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1 o 2.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque p es 1 o 2.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m+n es 2 o 3.

5 7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m+p es 2 o 3.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque q es 1.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque r es 0, 1, o 2.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque r es 4.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R³, sustituido opcionalmente, se selecciona del
15 grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, alilo, propargilo y bencilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R³ es metilo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque Ar, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de: (a) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4, 5, 6 o 7-ilo, (b)

4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzoimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5, 6, 7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4, 5 o 6-ilo, 1*H*-
 5 pirrolo[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-ilo, (c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, (d) naftilo, (e) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo,
 10 imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxazinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, (f) piridinilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2-o 4-quinazolinilo, [1,5], [1,6], [1,7], o [1,8]naftiridin-2-, 3-,
 15 o 4-ilo, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]naftiridin-1-, 3-, o 4-ilo, y (g) bifenilo, 4-tetrazolilfenilo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

20 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-

fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, benzo[1,3]dioxol-4- o -5-ilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-3-ilo, 5-metiltiofen-3-ilo, 4'-clorobifenilo y 4-tetrazolilfenilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque ALK, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de metileno, etileno, propileno, butileno, ter-butileno, pentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, alileno y prop-2-inileno.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque ALK se selecciona del grupo que consiste de metileno, trifluorometilmetileno, metoxicarbonilmetilo, metilcarbamoilmetilo, etileno, propileno, 3-metoxicarbonil-propileno, 3-carboxi-propileno, butileno, ter-butileno, 4-hidroxibutileno, 4-metoxicarbonil-butileno, 4-carboxi-butileno, pentileno, 5-hidroxipentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, prop-2-inileno, 2-

dimetilaminoetileno y 2-cianoetileno.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC, sustituido opcionalmente, es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de: (i) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-
 5 dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4, 5, 6 o 7-ilo; (ii) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo,
 10 imidazo[1,2-a]piridin-5, 6, 7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4, 5 o 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-ilo; (iii) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo; (iv) naftilo; (v) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-
 15 oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxazinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo; (vi) piridinilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1-, 3- o 4-
 20 isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, [1,5], [1,6], [1,7], o [1,8]naftiridin-2-, 3-, o 4-ilo, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]naftiridin-1-, 3-, o 4-ilo; (vii) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, pirrolinilo, pirrolidinilo,

pirazolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinonilo, indanilo, dihidroindolilo, oxindolilo, dihidropirrolopiridinilo; y (viii) biciclo[4.1.0]heptano, octahidroindolilo, octahidro-isoindolinilo, 5 decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-pirrolopiridinilo y octahidropirrolopirrolidinilo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, indolilo, benzotiazolilo, 10 isoquinolilo, quinazolinilo, naftalen-1 o 2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, piridinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, piperidin-2, 3 o 4-ilo, 2-pirrolin-2, 3, 4 o 5-ilo, 3-pirrolin-2 o 3-ilo, 2-pirazolin-3, 4 o 5-ilo, morfolin-2, 3, 5 o 6-ilo, tiomorfolin-2, 3, 5 o 6-ilo, piperazin-2, 3, 5 o 6-ilo, pirrolidin-2 o 3-ilo, homopiperidinilo, adamantanilo y 15 octahidroindolilo.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC, sustituido opcionalmente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, piridilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tetrahidropiranilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo y 20 naftalen-1 o 2-ilo.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque CYC se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo,

3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-metil-3-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-metoxi-3-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-carbometoxifenilo, 3-metanosulfonilamino-fenilo, 4-metanosulfonilamino-fenilo, 3-dimetanosulfonilamino-fenilo, 4-dimetanosulfonilamino-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-4 o 5-ilo, tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 5-carboxietil-furan-2-ilo, naftalen-1 o 2-ilo, 3,4-bisbenciloxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo y 3,4-dihidroxifenilo.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquil(C_{3-6})-alquilo de C_{1-3} , cicloalquenilo de C_{5-6} , cicloalquilo de C_{5-6} benzofusionado, cada uno opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con R^p .

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 , sustituido opcionalmente con R^p , se

selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de
5 hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-hidroxipropilo, bencilo, 3,4-dimetoxibencilo, metoxycarbonilmetilo, carbamoilmetilo, fenetilo, fenpropilo e hidroxietilo.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R² es hidrógeno, alquilo de C₁₋₃, alquenilo de
10 C₂₋₄, alquinilo de C₂₋₄, o cicloalquilo de C₃₋₆.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R² es hidrógeno o metilo.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:

15 Ej. Nombre químico

1 1-Bencil-3-(4-nitro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

2 1-Bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-
piridina;

3 4-(1-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-fenol;

20 4 1-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-
piridina;

5 1-Bencil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-
piridina;

- 6 1-Bencil-3-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 7 1-(3-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 8 1-Bencil-3-(3-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 9 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-
5 *c*]piridina;
- 10 1-(3-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 11 1-(2-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 12 1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
10 piridina;
- 13 1-Bencil-3-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-piridina;
- 14 1-(4-Metoxi-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 15 1-(2-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 15 16 1-(2,4-Dicloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 17 1-Bencil-2-metil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 18 1-Bencil-3-*p*-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 19 1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-piridina;
- 20 20 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 21 1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 22 1-Butil-3-*p*-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;

- 23 1-Bencil-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 24 1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 25 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 5 26 1-Bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrolo[2,3-*d*]azepina;
- 27 1-Bencil-3-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 28 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrolo[2,3-*d*]azepina;
- 29 1-Bencil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrolo[2,3-*d*]-
10 azepina;
- 30 1-(4-Cloro-bencil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 31 1-Bencil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 32 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrolo[2,3-*d*]azepina;
- 33 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 15 34 1-Bencil-3-(4-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina;
- 35 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;
- 36 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-
c]piridina;
- 20 37 3-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-
propan-1-ol;
- 38 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-
piridina;

39 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]-
piridina;

40 1-Bencil-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirrol[3,2-c]piridina;

5 41 1,5-Dibencil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina; y

42 1-Bencil-5-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:

Ej. Nombre químico

10 43 1-Bencil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

44 1-Bencil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

45 1-Bencil-3-(2-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

46 1-Bencil-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

15 47 1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

48 1-Bencil-3-(2,3-difluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

49 1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

50 1-[4-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-

20 etanona;

51 1-Bencil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

52 1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 53 3-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
- 54 4-(1-Bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
- 55 1-(4-Cloro-bencil)-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 56 1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
- 5 azuleno;
- 57 1-Bencil-3-fenil-6-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 58 1-Bencil-6-isopropil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 59 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 60 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
- 10 61 3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 63 3-(4-Cloro-fenil)-1-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 65 3-(4-Cloro-fenil)-1-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 67 1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 69 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-ciclohexil-etil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
- 15 azuleno;
- 71 3-(4-Cloro-fenil)-1-fenetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 73 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
- triaza-azuleno;
- 74 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
- 20 azuleno;
- 75 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
- azuleno;
- 76 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

77 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

78 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-

5 triaza-azuleno;

79 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-nitro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

80 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-

triazazuleno;

10 81 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-dimetil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-

triazazuleno;

85 Ester metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazulen-1-il]-pentanoico;

86 Acido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazulen-1-il]-

15 pentanoico

87 5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazulen-1-il]-

pentan-1-ol;

88 Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazulen-1-il]-butírico;

20 91 Acido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazulen-1-il]-butírico;

93 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazulen-1-il]-butan-1-ol;

- 96 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 98 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-nitro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 99 4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenilamina;
- 100 *N*-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;
- 101 *N,N*-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-dimetanosulfonamida;
- 10 102 1-Bencil-3-*p*-tolil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 103 3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 104 1-Bencil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 105 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 106 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 107 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 108 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 109 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

110 1-(2-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

111 1-But-3-enil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

5 112 1-(2-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

113 1-(4-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

10 114 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-etil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

115 3-(4-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-il-metil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;

116 1-(3-Bromo-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

15 117 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

118 3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

119 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
1,2,6-triaza-azuleno;

20 120 3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
1,2,6-triaza-azuleno;

121 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;

- 123 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 124 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 125 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno
- 128 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 134 3-(4-Cloro-fenil)-1-prop-2-inil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 135 3-(4-Cloro-fenil)-1-pentafluorofenilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 137 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 138 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzonitrilo;
- 142 3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 144 Ester etílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- 20 145 3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-1-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 147 Ester metílico del ácido [3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-

triazazuleno-1-il]-acético;

148 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-il]-N-metil-acetamida;

5 150 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

152 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-dimetil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

154 1-(3,4-Bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

10 156 3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-ilmetil]-fenol;

157 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-ilmetil]-fenol;

15 158 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-ilmetil]-3-metil-fenol;

159 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-ilmetil]-benceno-1,2-diol;

160 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-ilmetil]-2-fluoro-fenol;

20 162 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triazazuleno-1-ilmetil]-fenol;

165 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

- 166 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 167 3-(4-Cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 168 1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 169 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 170 Ester metílico del ácido [1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-10 1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético;
- 171 2-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-etanol;
- 172 3-(4-Cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 173 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-1,2,6-15 triaza-ciclopentacicloocteno;
- 174 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-1,2,7-triaza-ciclopentacicloocteno;
- 175 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
- 20 230 {4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenil}-metil-amina;
- 237 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 239 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 254 3-(4-Cloro-fenil)-1-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 255 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 273 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno, sal
5 de citrato;
- 316 3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 317 3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 319 3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 320 Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzoico;
- 321 3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
15 triaza-azuleno;
- 322 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-ciclohexil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 323 {2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-etil}-dimetil-amina;
- 20 324 3-(4-Cloro-fenil)-1-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 325 2-[1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acetamida;

- 326 3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-
propionitrilo;
- 332 1-(4-Cloro-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-
azuleno;
- 5 333 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-
azuleno;
- 334 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-
triaza-azuleno;
- 335 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-
10 azuleno;
- 336 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-
triaza-azuleno; y
- 337 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-
triaza-azuleno.
- 15 29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:
- Ej. Nombre químico
- 62 3-(4-Cloro-fenil)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 64 3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 66 3-(4-Cloro-fenil)-2-propil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 68 2-Butil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 70 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-ciclohexil-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

401

- 72 3-(4-Cloro-fenil)-2-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 82 Ester metílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanoico
- 83 Acido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-
5 pentanoico
- 84 5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-
pentan-1-ol;
- 89 Ester metílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butílico;
- 10 90 Acido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-
butílico;
- 92 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butan-
1-ol;
- 94 3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
15 triaza-azuleno;
- 95 3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 97 3-(4-Cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-
1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 122 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 126 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

- 127 2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 129 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,4-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 130 Ester etílico del ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- 5
- 131 3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 132 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 133 2-Bencil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 136 3-(4-Cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 139 3-(4-Cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 140 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,6-difluoro-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15
- 141 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 143 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 146 2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 149 3-(4-Cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 151 3-(4-Cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 153 3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;
- 5 155 2-(3,4-Bis-benciloxi-bencil)-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;
- 161 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-2-
fluoro-fenol;
- 163 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-3-
10 metil-fenol;
- 164 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-
fenol;
- 176 2,3-Difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 177 2-Ciclohexil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 178 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 179 2-Ciclohexil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 180 2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 181 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
20 azuleno;
- 182 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 183 2-(1-Etil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

184 2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

185 2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

5 186 2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

187 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

188 2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

10 189 2-Isopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

190 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

191 2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

192 2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

193 2-Etil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

15 194 2-Etil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

195 2-Etil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

196 2-(3-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

197 2-(3-Fluoro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

198 2-(2-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

20 199 2-Fenil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

200 3-(4-Fluoro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

201 3-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

202 3-(3-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 203 2-Fenil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 204 2,3-Difenil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina;
- 205 3-Fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 206 3-(4-Metoxi-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 207 2-(4-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 208 6-Metil-2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 209 2-Isopropil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 210 3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 211 3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 212 4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
- 213 2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 214 2-Etil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 215 2-*ter*-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 216 2-*ter*-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 217 2-Ciclopentil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 218 2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 219 3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 220 2-Ciclopentil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

221 2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

222 2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-(4-fluoro-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
5 triaza-azuleno;

223 3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triazazuleno;

224 2-Ciclohexil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

10 225 2-Ciclohexil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

226 2-Ciclohexil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1-,2,6-triaza-azuleno;

227 2-Ciclohexil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

15 228 4-(2-Ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-
benzonitrilo;

229 3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

231 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]-
piridina;

20 232 2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

233 2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

234 2-ter-Butil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

235 2-ter-Butil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 236 2-Ciclopentil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 238 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 240 2-ter-Butil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 241 3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 242 2-Isopropil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 243 2-Isopropil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 244 2-Isopropil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 245 3-(4-ter-Butil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 246 2-Isopropil-3-m-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 247 2-Isopropil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 248 3-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 249 2-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 250 2-Isopropil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 251 3-(2-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 252 1-[4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona;

- 253 2-Isopropil-3-(4-nitro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 256 2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
- 257 2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 258 4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrilo;
- 5 259 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 260 3-(4-Fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 261 2-Etil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 262 2-Etil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 263 2-Etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 264 2-Etil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 265 3-(2-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 266 2-Etil-3-(2-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 267 3-(2,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 268 [4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-dimetil-amina;
- 20 269 6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 270 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-(3-fenil-propil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 271 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-6-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 272 Ester ter-butilico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico;
- 5 274 3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 275 3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 276 2-Ciclobutil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 277 2-Ciclobutil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 278 2-Ciclobutil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 279 2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 280 4-(2-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-
- 15 benzonitrilo
- 281 2-Ciclopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 282 2-Ciclopropil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 283 2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
- 20 triaza-azuleno;
- 284 2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 285 2-Ciclopropil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 286 4-(2-Ciclopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-

benzonitrilo;

287 6-Bencil-2-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridina;

288 2-Isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina;

289 6-Bencil-2-isopropil-3-tiofen-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-

5 piridina;

290 6-Bencil-2-isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridina.

291 6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-
c]piridina;

10 292 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridina;

293 2-Isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina;

294 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-
1,2,6-triaza-azuleno;

15 295 2-Ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;

296 2-Isopropil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

20 297 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-
1,2,6-triaza-azuleno;

298 2-sec-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

299 2-sec-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

300 2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 301 2-sec-Butil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 302 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;
- 5 303 4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-
benzamida;
- 304 2-Isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;
- 305 6-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-
10 1,2,6-triaza-azuleno;
- 306 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 307 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-4-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;
- 15 308 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;
- 309 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;
- 310 2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
20 azuleno;
- 311 2-Isopropil-7-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 312 2-Isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 313 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

314 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

315 2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

5 318 3-(4-Cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

327 3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-
propionitrilo;

10 328 3-(4-Cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

329 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclooctil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

330 3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;

331 2-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol; y

15 338 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-5,7-dimetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:

Ej. Nombre químico

20 59 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

74 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

75 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

76 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

103 3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
5 azuleno;

104 1-Bencil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

108 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
triaza-azuleno;

160 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-
10 fluoro-fenol;

165 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

166 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
azuleno;

15 214 2-Etil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

257 2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; y

273 1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno, sal
de citrato.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:

Ej. Nombre químico

131 3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

133 2-Bencil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

- 177 2-Ciclohexil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 178 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 181 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 182 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 183 2-(1-Etil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 184 2-(1-Etil-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 186 2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 191 2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 215 2-ter-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 216 2-ter-Butil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 217 2-Ciclopentil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 218 2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 220 2-Ciclopentil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 236 2-Ciclopentil-3-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 238 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 241 3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-

triazazuleno;

242 2-Isopropil-3-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

277 2-Ciclobutil-3-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

5 278 2-Ciclobutil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

279 2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

284 2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

300 2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

10 302 2-Ciclopentil-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

306 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno; y

15 310 2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:

Ej. Nombre químico

47 1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

20 64 3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

118 3-(4-Clorofenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

180 2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

190 3-(4-Fluoro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triazazuleno;

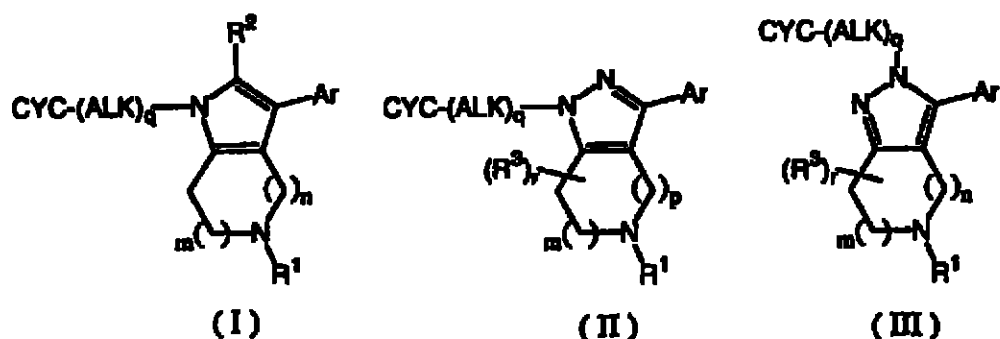
- 192 2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 209 2-Isopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 210 3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 211 3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 5 212 4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-
 benzonitrilo;
 213 2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-
 azuleno;
 232 2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 10 233 2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 284 2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 300 2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; y
 315 2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 15 caracterizado además porque dicha sal farmacéuticamente aceptable es una
 sal de adición de amino efectiva.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque dicha sal farmacéuticamente aceptable se
 selecciona del grupo que consiste de bromhidrato, clorhidrato, sulfato,
 20 bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato,
 laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato,
 succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y
 laurilsulfonato.

35.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina, de fórmula (I), (II), o (III):

5



10

en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R', o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R' se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es H o alquilo de C₁₋₆), -

20

- (C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_n)-alquilo de C₁₋₈ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un
- 5 anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del
- 10 anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^f; (e) un grupo hidrocarburo aromático
- 15 monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos
- 20 átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R^f; (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos

átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R^f; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R^f; ALK es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alquileo(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^q se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se

seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆, o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂, -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(=O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^a; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^a; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con

R^q ; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con $>O$, $>S$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con $-N=$, opcionalmente mono- o disustituido con R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-, di- o trisustituida con R^q ; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con $-N=$, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida con R^q ; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O , S , $-N=$, $>NH$ o $>NR^q$, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y (viii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O ,

S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo

5 de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a

10 5 sustituyentes R^q; R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-

15 alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s)R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono

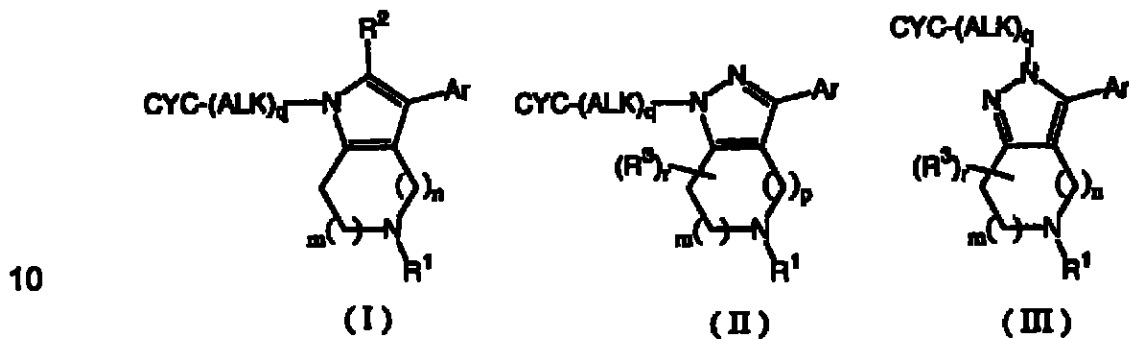
20 reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^v es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión

para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-(S(O)_n)$ -alquilo de C_{1-8} (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), $-SO_2N(R^a)R^u$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ y $-COO$ -alquilo de C_{1-8} , en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituídos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: $-OH$, $-alquilo$ de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, $alquilo$ de C_{1-8} o $alquenilo$ de C_{2-8}), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (en donde R^c es H o $alquilo$ de C_{1-8}), $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-(S(O)_d)$ -alquilo de C_{1-8} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ y $-COO$ -alquilo de C_{1-8} ; R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, $alquilo$ de C_{1-7} , $alquenilo$ de C_{2-7} , $alquinilo$ de C_{2-7} y $cicloalquilo$ de C_{3-7} ; y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

36.- Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC seleccionado del grupo que consiste de: trastornos del sueño, depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos sicóticos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del estado de ánimo, estrés postraumático y otros trastornos relacionados con el estrés, migraña, dolor, trastornos de la alimentación, obesidad, disfunción sexual, alteración metabólica, desequilibrio hormonal, abuso de alcohol, trastornos de adicción, náusea, inflamación, hipertensión

mediada centralmente, alteraciones del sueño/vigilia, intervalo del jet y anomalías del ritmo circadiano en mamíferos, que comprende el paso de administrar al mamífero que lo padece una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina

5 de fórmula (I), (II), o (III):



en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R', o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R' se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -

15

20

(N-R^b)COR^t, -(N-R^b)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes
5 del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di-
10 o trisustituidos con R^f; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (d) naftilo, opcionalmente
15 mono-, di- o trisustituido con R^f; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o
20 disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R^f; y (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que

tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos
 átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o
 disustituido con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos
 átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción
 5 benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R'; (g) fenilo o
 piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de
 fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción
 sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R'; ALK
 es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquilenilo de C₂₋₈,
 10 alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquilenilo de C₃₋₈, mono-, di-, o trisustituido
 opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del
 grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, -CN, -
 NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H,
 alquilo de C₁₋₈ o alquilenilo de C₂₋₈), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-
 15 alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -
 (S(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -
 SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; CYC es
 hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo,
 seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o
 20 trisustituido con R^a o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alquilenilo(C₁-
 4)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁-
 2N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^a se selecciona del grupo que consiste de -OH, -
 alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈,

fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆, o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo

5 opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión

10 para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂, -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de

15 hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q; (iii) fenilo fusionado

20 en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di-

o trisustituidos con R^q ; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q ; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con $>O$, $>S$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), y

5 que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con $-N=$, opcionalmente mono- o disustituido con R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-, di- o trisustituida con R^q ; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico

10 que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con $-N=$, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-

15 o disustituida con R^q ; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O , S , $-N=$, $>NH$ o $>NR^q$, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un

20 puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y (viii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo

teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en

5 dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2

10 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a 5 sustituyentes R^q; R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido

15 opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s)R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo

20 teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^v es H o alquilo de C₁₋₆, o

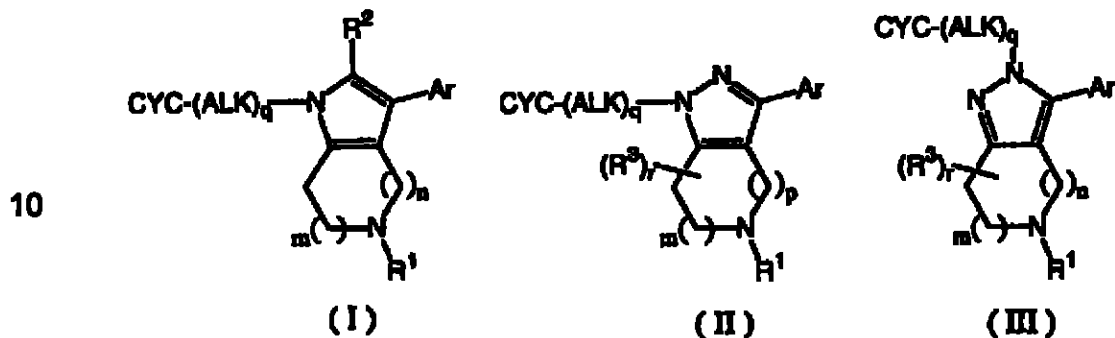
dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_n)-alquilo de C₁₋₈ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y
5 -COO-alquilo de C₁₋₈, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituídos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -
10 (C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; R² se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇; y
15 enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36, en donde dicho trastorno del SNC se selecciona del grupo que consiste de: depresión/ansiedad, trastornos del sueño y anomalías del ritmo
20 circadiano.

38.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: hipotensión, trastornos vasculares periféricos, choque cardiovascular, trastornos renales,

motilidad gástrica, diarrea, colon espástico, trastornos de intestino irritable, isquemias, choque séptico, incontinencia urinaria y otros trastornos relacionados con el sistema gastrointestinal y vascular en mamíferos, que comprende el paso de administrar al mamífero que las padece una cantidad

5 terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina de fórmula (I), (II), o (III):



en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p

15 es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R', o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-,

20 -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R' se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z

se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^h)CORⁱ, -(N-R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde Rⁱ es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₈ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^f; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R^f; y (f) un

grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos

5 átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R'; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R'; ALK

10 es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H,

15 alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(=O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo,

20 seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^a o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alquileo(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^a se selecciona del grupo que consiste de -OH, -

alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆, o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo

5 hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆, o

10 dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂, -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (ii) fenilo o piridilo fusionado en

15 dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los

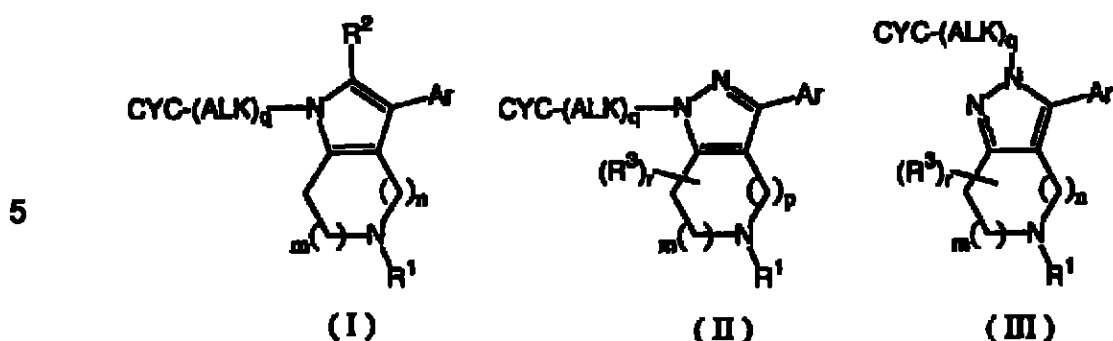
20 anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono

reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene
5 un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-
10 , di- o trisustituida con R^q; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en
15 donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida con R^q; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son
20 carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q; y (viii) un

anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo
 teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O,
 S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2
 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un
 5 miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en
 dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo
 de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo
 carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1
 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O,
 10 S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2
 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a
 5 sustituyentes R^q; R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de
 C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-
 alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y
 15 cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido
 opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-
 alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo,
 piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s)R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan
 independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el
 20 nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo
 teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono
 reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene
 opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s)R^u, -

(N-R^y)COR^y, -(N-R^y)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^y es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^y en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; R² se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇; y enantiómeros, diasterómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

39.- Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno ocular seleccionado del grupo que consiste de: glaucoma, neuritis óptica, retinopatía diabética, edema retinal y degeneración macular relacionada con la edad en mamíferos, que comprende el paso de administrar al mamífero que lo padece una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina de fórmula (I), (II), o (III):



en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^r, o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-,
 10 -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^r se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -
 15 (N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(=O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes

20

del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado

5 opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R'; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos

10 fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R'; (d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R'; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono

15 adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R'; y (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que

20 tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción

benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R^f ; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R^f ; ALK

5 es un alquileo ramificado o no ramificado de C_{1-8} , alquilenilo de C_{2-8} , alquinileno de C_{2-8} o cicloalquilenilo de C_{3-8} , mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C_{1-8} , -O-cicloalquilo de C_{3-8} , -CN, - NO_2 , - $N(R^a)R^b$ (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H,

10 alquilo de C_{1-8} o alqueniilo de C_{2-8}), -(C=O) $N(R^a)R^b$, -(N- R^c)COR ^{c} , -(N- R^c)SO $_2$ -alquilo de C_{1-8} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-8}), -(C=O)-alquilo de C_{1-8} , -(S(O) $_d$)-alquilo de C_{1-8} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO $_2N(R^a)R^b$, -SCF $_3$, halógeno, -CF $_3$, -OCF $_3$, -COOH y -COO-alquilo de C_{1-8} ; CYC es

15 hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^d o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alquilenilo(C_{1-4})-O-, -(CH $_2$) $_{2-3}$ NH-, -(CH $_2$) $_{1-2}$ NH(CH $_2$)-, -(CH $_2$) $_{2-3}$ N(alquilo de C_{1-4})- o -(CH $_2$) $_{1-2}$ N(alquilo de C_{1-4})(CH $_2$)-; R^d se selecciona del grupo que consiste de -OH, -

20 alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-8} , -O-cicloalquilo de C_{3-8} , fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, - NO_2 , - $N(R^a)R^b$ (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-8} o alqueniilo de C_{2-8} , o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo

opcionalmente un carbono reemplazado con $>O$, $=N-$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con $-OH$, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-6} , o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), $-N-(SO_2$ -alquilo de $C_{1-6})_2$, $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-6} , $-(S(O)_d)$ -alquilo de C_{1-6} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ y $-COO$ -alquilo de C_{1-6} ; (ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con $>O$, $>S$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con $-N=$, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q ; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con $-N=$, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^q ; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^q ; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con $>O$, $>S$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), y

que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-

5 , di- o trisustituida con R^q ; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en

10 donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida con R^q ; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR ^{q} , que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son

15 carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y (viii) un

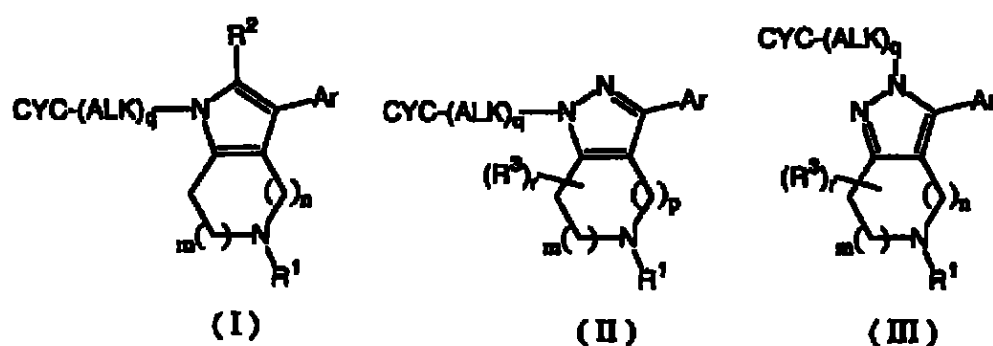
20 anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR ^{q} , que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en

dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a 5 sustituyentes R^q; R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s)R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^s)COR^v, -(N-R^s)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^v es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y

-COO-alquilo de C₁₋₆, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆), -
 5 (C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^d)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; R² se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇; y
 10 enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

40.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:
 15 depresión/ansiedad, alteraciones del sueño/vigilia, intervalo del jet, migraña, incontinencia urinaria, motilidad gástrica y trastornos de intestino irritable en mamíferos, que comprende el paso de administrar al mamífero que la padece una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina de fórmula (I), (II), o (III):

20



en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^r, o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^r se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^h)COR^t, -(N-R^h)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^r; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del

anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituídos con R'; (d) naftilo, opcionalmente

5 mono-, di- o trisustituído con R'; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o

10 disustituído con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituída con R'; y (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos

15 átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituída con R'; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de

20 fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituída opcionalmente con R'; ALK es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, mono-, di-, o trisustituído

opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(=O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^a o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alkileno(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^a se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆), o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6

miembros), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂, -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de

5 hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituídos con R^q; (iii) fenilo fusionado

10 en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituídos con R^q; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituído con

15 R^q; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R^q, y opcionalmente

20 benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-, di- o trisustituída con R^q; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el

punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-
5 o disustituida con R^q ; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un
10 puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y (viii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O,
15 S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo
20 carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a

5 sustituyentes R^q ; R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil(C_{3-7})-alquilo de C_{1-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquenil(C_{3-7})alquilo de C_{1-7} y cicloalquilo benzofusionado de C_{4-7} , cada uno mono-, di-, o trisustituido

5 opcionalmente con R^p ; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s) R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C_{1-6} , o se pueden tomar junto con el

10 nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C_{1-4}), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a) R^u , -(N- R^v)COR^v, -(N- R^v)SO₂-alquilo de C_{1-6} (en donde R^v es H o alquilo de C_{1-6} , o dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión

15 para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C_{1-6} , -(S=(O)_n)-alquilo de C_{1-6} (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a) R^u , -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C_{1-6} , en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituidos con un

20 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo de C_{1-6} , -CN, -NO₂, -N(R^a) R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} o alquenilo de C_{2-6}), -(C=O)N(R^a) R^b , -(N- R^c)COR^c, -(N- R^c)SO₂-alquilo de C_{1-6} (en donde R^c es H o

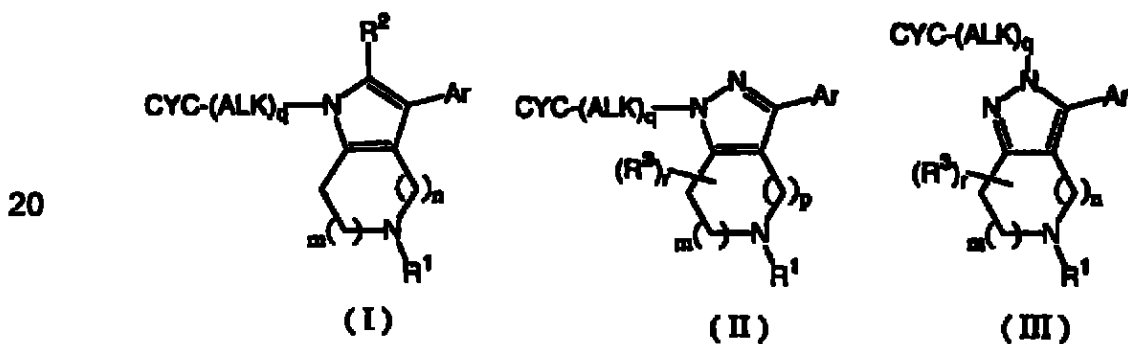
alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(=O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; R² se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇; y

5 enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

41.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de: depresión/ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia,

10 trastornos bipolares, trastornos sicóticos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del estado de ánimo, trastornos de estrés postraumático, trastornos del sueño, disfunción sexual, trastornos de la alimentación, migraña, trastornos de adicción y trastornos vasculares periféricos en mamíferos, que comprende el paso de administrar al mamífero que la padece una cantidad

15 terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad moduladora del receptor de serotonina de fórmula (I), (II), o (III):



en donde: m es 0, 1 o 2; n es 1, 2 o 3; p es 1, 2 o 3, con la

condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+n es menor o igual que 4; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^r, o disustituido en átomos de carbono adyacentes con -O-alquilen(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^r se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N-R^t)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^t es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^r; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos

átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R'; (d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R'; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono

5 que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción

10 benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R'; y (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R' y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos

15 átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R'; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R'; ALK

20 es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -

NO_2 , $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} o alquenilo de C_{2-6}), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, $-(\text{N}-\text{R}^a)\text{COR}^c$, $-(\text{N}-\text{R}^a)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-6}), $-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo de C_{1-6} , $-(\text{S}(\text{O})_d)$ -alquilo de C_{1-6} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, -
5 SCF_3 , halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COO}$ -alquilo de C_{1-6} ; CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^d o disustituido en carbonos adyacentes con $-\text{O}$ -alquilenilo(C_{1-4})- O -, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}$ -, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})- o $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}$ (alquilo de $\text{C}_{1-4})$ (CH_2)-; R^d se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OH}$, -alquilo de C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-6} , $-\text{cicloalquilo}$ de C_{3-6} , $-\text{O}$ - cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, $-\text{O}$ -fenilo, bencilo, $-\text{O}$ -bencilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} o alquenilo de C_{2-6} , o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo
10 R^d se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OH}$, -alquilo de C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-6} , $-\text{cicloalquilo}$ de C_{3-6} , $-\text{O}$ - cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, $-\text{O}$ -fenilo, bencilo, $-\text{O}$ -bencilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} o alquenilo de C_{2-6} , o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo
15 hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un carbono reemplazado con $>\text{O}$, $=\text{N}$ -, $>\text{NH}$ o $>\text{N}$ (alquilo de C_{1-4}), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con $-\text{OH}$, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, $-(\text{N}-\text{R}^a)\text{COR}^c$, $-(\text{N}-\text{R}^a)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-6} , o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), $-\text{N}(\text{SO}_2\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6})_2$, $-(\text{C}=\text{O})$ -alquilo de C_{1-6} , $-(\text{S}(\text{O})_d)$ -alquilo de C_{1-6} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, $-\text{SCF}_3$, halógeno,

-CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; (ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con

5 >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y opcionalmente dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituídos con R^q; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado

10 de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituídos con R^q; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituído con R^q; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene

15 un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-

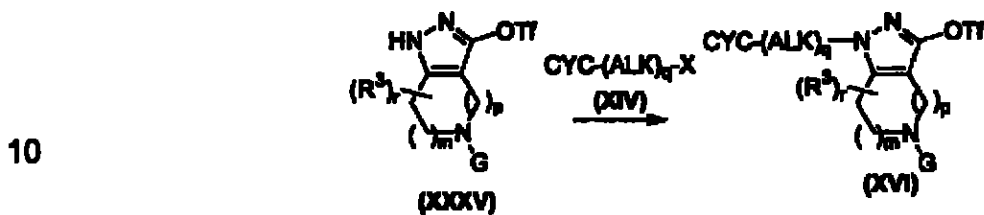
20 , di- o trisustituída con R^q; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R^q y opcionalmente

benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida con R^q ; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y (viii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a 5 sustituyentes R^q ; R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-

alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo, 5 piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^a)R^u (en donde R^a y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene 10 opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^v es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se 15 selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b 20 se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alquenilo de C₂₋₆), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -

COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈; R² se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇; y enantiómeros, diasterómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 42.- Un método para preparar un compuesto de fórmula (XVI), que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXV) con un compuesto de fórmula (XIV):



en donde G es -alquilo de C₁₋₈, -COO-alquilo de C₁₋₈, -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, o bencilo no sustituido o sustituido con -O-alquilo de C₁₋₈ o -alquilo de C₁₋₈; X es Cl, Br, I, OMs, u OTs; m es 0, 1 o 2; p es 1, 2 o 3, con la

15 condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+p es menor o igual que 4; q es 0 o 1; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; ALK es un alquileo ramificado o no ramificado de C₁₋₈, alquenileno de C₂₋₈, alquinileno de C₂₋₈ o cicloalquenileno de C₃₋₈, opcionalmente mono-, di-, o

20 trisustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo

de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-
alquilo de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b-, -SCF₃,
halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; CYC es hidrógeno o
un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo
5 que consiste de: (i) fenilo, opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con R^a o
disustituido en carbonos adyacentes con -O-(alquilenos de C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-,
-(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂N(alquilo de
C₁₋₄)(CH₂)-, R^a se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C₁₋₆, -
O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, -O-fenilo,
10 bencilo, -O-bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan
independientemente de H, alquilo de C₁₋₆ o alqueno de C₂₋₆, o R^a y R^b se
pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo
hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene
opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄),
15 4), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y que tiene
opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^a)R^b-,
(N-R^c)COR^c-, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₆, o
dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión
para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6
20 miembros), -N-(SO₂-alquilo de C₁₋₆)₂-, -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S=(O)_d)-alquilo
de C₁₋₆ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b-, -SCF₃, halógeno,
-CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆; ii) fenilo o piridilo fusionado en
dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de

hidrocarburo de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente los

5 anillos fusionados están mono-, di-, o trisustituídos con R^q; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di-

10 o trisustituídos con R^q; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituído con R^q; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado

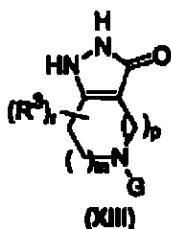
15 con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-, di- o trisustituída con R^q; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el

20 punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituído con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-

o disustituida con R^q ; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q , y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y (viii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a 5 sustituyentes R^q ; y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque dicho compuesto de fórmula (XXXV) se prepara

tratando un compuesto de fórmula (XIII),

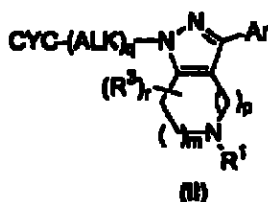


5

con un agente de triflación.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar subsiguientemente, por lo menos en un paso, para producir un

10 compuesto de fórmula (II):



15

en donde: Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^r, o disustituido en carbonos adyacentes con -O-alkileno(C₁₋₄)-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃-N(alkilo de C₁₋₄)- o -(CH₂)₁₋₂-N(alkilo de C₁₋₄)(CH₂)-; R^r se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alkilo de C₁₋₆, -O-alkilo de C₁₋₆, -alqueno de C₂₋₆, -O-alqueno de C₃₋₆, -alquino de C₂₋₆, -O-alquino de C₃₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alkilo de C₁₋₆), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^b)COR^t, -(N-R^b)SO₂-alkilo de C₁₋₆ (en donde R^t es H o alkilo de C₁₋₆), -(C=O)-alkilo de

20

- C₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₆;**
- (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros, para formar un anillo**
- 5 aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^r;**
- (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción**
- 10 de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^r;**
- (d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^r;**
- (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos**
- 15 de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^r y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en**
- 20 donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R^r; y (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -**

N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o disustituida con R^f ; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente

5 seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R^f ; y R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquil(C_{3-7})-alquilo de C_{1-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquenil(C_{3-7})alquilo

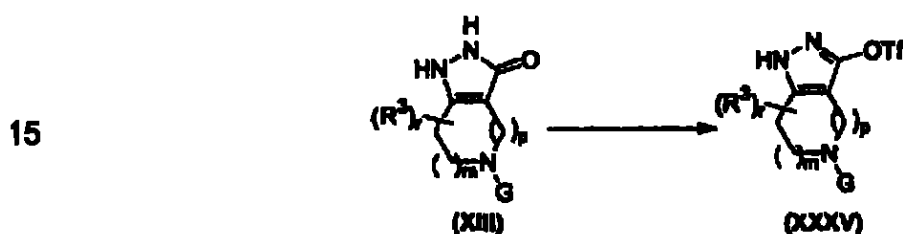
10 de C_{1-7} y cicloalquilo benzofusionado de C_{4-7} , cada uno mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con R^p ; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s) R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C_{1-6} , o se pueden tomar

15 junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C_{1-4}), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s) R^u , -

20 (N- R^v)COR^v, -(N- R^v)SO₂-alquilo de C_{1-6} (en donde R^v es H o alquilo de C_{1-6} , o dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C_{1-6} , -(S=(O)_n)-alquilo de C_{1-6} (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^s) R^u , -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y

-COO-alquilo de C₁₋₈, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituídos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ o alqueno de C₂₋₈), -
5 (C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈.

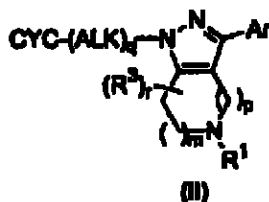
10 45.- Un método de preparación de un compuesto de fórmula (XXXV), que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un agente de triflación:



en donde G es -alquilo de C₁₋₈, -COO-alquilo de C₁₋₈, -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, o bencilo no sustituido o sustituido con -O-alquilo de C₁₋₈ o -
20 alquilo de C₁₋₈; m es 0, 1 o 2; p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando m es 1, p no es 1; m+p es menor o igual que 4; r es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; R³ es -alquilo de C₁₋₄, alilo, propargilo, o bencilo, cada uno sustituido opcionalmente con -alquilo de C₁₋₃, -OH, o halógeno; y enantiómeros, diastereómeros,

hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo.

46.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque dicho compuesto de fórmula (XXXV) se hace reaccionar subsiguientemente, por lo menos en un paso, para producir un compuesto de fórmula (II):



10

en donde: q es 0 o 1; Ar es un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de: (a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^f , o disustituido en carbonos adyacentes con $-O-$ alquilenilo(C_{1-4})- $O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}-N(\text{alquilo de } C_{1-4})-$ o $-(CH_2)_{1-2}-N(\text{alquilo de } C_{1-4})(CH_2)-$; R^f se selecciona del grupo que consiste de $-OH$, $-\text{alquilo de } C_{1-6}$, $-O-\text{alquilo de } C_{1-6}$, $-\text{alquenilo de } C_{2-6}$, $-O-\text{alquenilo de } C_{3-6}$, $-\text{alquinilo de } C_{2-6}$, $-O-\text{alquinilo de } C_{3-6}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente de H o alquilo de C_{1-6}), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(N-R^h)COR^i$, $-(N-R^h)SO_2-\text{alquilo de } C_{1-6}$ (en donde R^i es H o alquilo de C_{1-6}), $-(C=O)-\text{alquilo de } C_{1-6}$, $-(S(O)_n)-\text{alquilo de } C_{1-6}$ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), $-SO_2N(R^y)R^z$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ y $-COO-\text{alquilo de } C_{1-6}$; (b) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres

20

miembros, para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=; opcionalmente los anillos fusionados

5 están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (c) fenilo fusionado en dos miembros adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituidos con R^f; (d) naftilo,

10 opcionalmente mono-, di- o trisustituido con R^f; (e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con -N=,

15 opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono-, di- o trisustituida con R^f; y (f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de

20 unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^f y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde opcionalmente la porción benzofusionada o piridofusionada está mono- o

disustituida con R^f ; (g) fenilo o piridilo, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, tiofenilo, oxazolilo y tetrazolilo, en donde además la porción sustituida resultante está mono-, di- o trisustituida opcionalmente con R^f ; ALK es un alquileo ramificado o no

5 ramificado de C_{1-8} , alquilenilo de C_{2-8} , alquinileno de C_{2-8} o cicloalquilenilo de C_{3-8} , opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -O-alquilo de C_{1-8} , -O-cicloalquilo de C_{3-8} , -CN, -NO₂, -N(R^a) R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-8} o alquenilo de C_{2-8}), -

10 (C=O)N(R^a) R^b , -(N- R^a)COR^c, -(N- R^a)SO₂-alquilo de C_{1-8} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-8}), -(C=O)-alquilo de C_{1-8} , -(S(=O)_d)-alquilo de C_{1-8} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a) R^b -, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C_{1-8} ; CYC es hidrógeno o un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de: (i)

15 fenilo, opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con R^g o disustituido en carbonos adyacentes con -O-(alquileo de C_{1-4})-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃-N(alquilo de C_{1-4})- o -(CH₂)₁₋₂-N(alquilo de C_{1-4})(CH₂)-, R^g se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-8} , -O-cicloalquilo de C_{3-8} , fenilo, -O-fenilo, bencilo, -O-

20 bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^a) R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-8} o alquenilo de C_{2-8} , o R^a y R^b se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene

opcionalmente un carbono reemplazado con $>O$, $=N-$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), que tiene opcionalmente un carbono sustituido con $-OH$, y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} (en donde R^c es H o alquilo de C_{1-6} , o dos R^c en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), $-N-(SO_2$ -alquilo de $C_{1-6})_2$, $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-6} , $-(S(=O)_d)$ -alquilo de C_{1-6} (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ y $-COO$ -alquilo de C_{1-6} ; ii) fenilo o piridilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha porción tiene un átomo de carbono reemplazado con $>O$, $>S$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}) y dicha porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con $-N=$, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di-, o trisustituídos con R^q ; (iii) fenilo fusionado en dos miembros de carbono adyacentes del anillo con una porción de hidrocarburo de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con $-N=$, opcionalmente los anillos fusionados están mono-, di- o trisustituídos con R^q ; (iv) naftilo, opcionalmente mono-, di- o trisustituído con R^q ; (v) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con $>O$, $>S$, $>NH$ o $>N$ (alquilo de C_{1-4}), y

que tiene opcionalmente hasta un átomo de carbono adicional reemplazado con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono-

5 , di- o trisustituida con R^q; (vi) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, y que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con -N=, opcionalmente mono- o disustituido con R^q y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en

10 donde la porción benzofusionada o piridofusionada opcionalmente está mono- o disustituida con R^q; (vii) un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 3-8 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son

15 carbonilo, que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, y que tiene 0 a 5 sustituyentes R^q, y opcionalmente benzofusionado o piridofusionado en dos átomos de carbono adyacentes, en donde la porción benzofusionada o piridofusionada tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^q; y (viii) un

20 anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, dicho anillo teniendo 0, 1 o 2 miembros heteroátomos no adyacentes seleccionados de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son un carbonilo, y que tiene opcionalmente un miembro de carbono que forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en

423
471

dos átomos de carbono adyacentes formando un enlace saturado, o un átomo de carbono y nitrógeno adyacentes formando un enlace saturado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 o posiblemente 1 miembro heteroátomo adicional, no en la unión del anillo, seleccionado de O, S, -N=, >NH o >NR^q, que tiene 0, 1 o 2 enlaces insaturados, que tiene 0, 1 o 2 miembros de carbono que son carbonilo, y los anillos fusionados teniendo 0 a 5 sustituyentes R^q; y R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo de C₁₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquenil(C₃₋₇)alquilo de C₁₋₇ y cicloalquilo benzofusionado de C₄₋₇, cada uno mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con R^p; R^p se selecciona del grupo que consiste de -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -CN, -NO₂, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, -N(R^s)R^u (en donde R^s y R^u se seleccionan independientemente de H o alquilo de C₁₋₆, o se pueden tomar junto con el nitrógeno de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de C₁₋₄), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂-alquilo de C₁₋₆ (en donde R^v es H o alquilo de C₁₋₆, o dos R^v en el mismo sustituyente se pueden tomar junto con la amida de unión para formar otro anillo hidrocarburo alifático, dicho anillo teniendo de 4 a 6 miembros), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -(S(O)_n)-alquilo de C₁₋₆ (en donde n se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y

-COO-alquilo de C₁₋₈, en donde los sustituyentes fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirrolilo anteriores opcionalmente están mono-, di-, o trisustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste de: -OH, -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈), -
5 (C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂-alquilo de C₁₋₈ (en donde R^c es H o alquilo de C₁₋₈), -(C=O)-alquilo de C₁₋₈, -(S=(O)_d)-alquilo de C₁₋₈ (en donde d se selecciona de 0, 1 o 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -COOH y -COO-alquilo de C₁₋₈.

10 47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está marcado isotópicamente para ser detectable por PET o SPECT.

48.- Un método para estudiar los trastornos mediados por serotonina, que comprende el paso de usar un compuesto como el que se
15 reclama en la reivindicación 1, marcado con ¹⁸F o ¹¹C, como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrón (PET).

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2113
I	Title of invention	FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Barse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2169
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jharbou@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CARRUTHERS, Nicholas, I.,
III-1-5	Address	14370 Silver Heights Road Poway, 5 92064 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

475

473

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHAI, Wenying,
III-2-5	Address	7040 Santa Fe Canyon Place San Diego, California 92129 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DENG, Xiaohu,
III-3-5	Address	8219 Bryn Glen Way San Diego, California 92129 United States of America
III-3-6	State of nationality	CN
III-3-7	State of residence	US
II-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DVORAK,, Curt, A.,
III-4-5	Address	7657 Angeleno Road San Diego, 5 92126 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
II-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	KWOK, Annette, K.,
III-5-5	Address	10 Blanchard Street Concord, 31 03301 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

476
474

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	LIANG, Jimmy, T.,
III-6-5	Address	13729 Tradition Street San Diego, California 92128 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	MANI, Neelakandha,
III-7-5	Address	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-7-6	State of nationality	IN
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	RUDOLPH, Dale, A.,
III-8-5	Address	12721 Alondra Court San Diego, 5 92128 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	WONG, Victoria, D.,
III-9-5	Address	9909 Maya Linda Road, #43 San Diego, California 92126 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US

477

475

PCT REQUEST

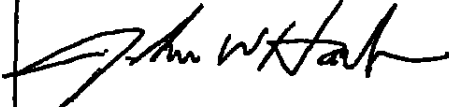
Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.,
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2169
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	jharbour@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	HARBOUR, John
IV-2-2	Address	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	732-524-2169
IV-2-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2-5	e-mail	jharbour@corus.jnj.com
IV-2-6	Agent's registration No.	
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	17 September 2003 (17.09.2003)
VI-1-2	Number	60/504,528
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	11 March 2004 (11.03.2004)
VI-2-2	Number	60/552,673
VI-2-3	Country	US

478
476

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	245	-
IX-3	Claims	77	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	329	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-9	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-30	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	John W. Harbour	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

477

480
478

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-3	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(X)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/040169 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/00

WONG, Victoria, D., [US/US]; 9909 Maya Linda Road,
#43, San Diego, California 92126 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/030190

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S., et al.; JOHNSON &
JOHNSON, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick,
New Jersey 08933 (US).

(22) International Filing Date:
15 September 2004 (15.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/504,528 17 September 2003 (17.09.2003) US
60/552,673 11 March 2004 (11.03.2004) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AF, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CARRUTHERS,
Nicholas, J., [US/US]; 14370 Silver Heights Road, Poway,
5 92064 (US). CHAI, Wenyang, [CN/US]; 7040 Santa
Fe Canyon Place, San Diego, California 92129 (US).
DENG, Xiaohu, [CN/US]; 8219 Bryn Glen Way, San
Diego, California 92129 (US). DVORAK, Curt, A.,
[US/US]; 7657 Angelono Road, San Diego, 5 92126 (US).
KWOK, Annette, K., [US/US]; 10 Blanchard Street,
Concord, 31 03301 (US). LIANG, Jimmy, T., [US/US];
13729 Tradition Street, San Diego, California 92128 (US).
MANI, Neelakandha, [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane,
San Diego, California 92129 (US). RUDOLPH, Dale, A.,
[US/US]; 12721 Alondra Court, San Diego, 5 92128 (US).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Certain fused pyrrole- and pyrazole-containing heterocyclic compounds are serotonin modulators useful in the treat-
ment of serotonin-mediated diseases.

WO 2005/040169 A2

482
480



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address COMMISSIONER FOR PATENTS
PO Box 1159
Alexandria, Virginia 22312-1159
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (a) DATE	ART UNIT	FIL FEE RECD	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/504,528	09/17/2003		160	PRD2113			

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

CONFIRMATION NO. 7416
CORRECTED FILING RECEIPT
OC000000014340312

Date Mailed: 11/10/2004

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Nicholas I. Carruthers, Poway, CA;
Wenying Chai, San Diego, CA;
Xiaohu Deng, San Diego, CA;
Curt A. Dvorak, San Diego, CA;
Annette K. Kwok, Concord, NH;
Jimmy T. Liang, San Diego, CA;
Neelakandha Mani, San Diego, CA;
Dale A. Rudolph, San Diego, CA;
Victoria D. Wong, San Diego, CA;

RECEIVED
NOV 16 2004
J&J PAT. DKT. SECTION

Power of Attorney:

John W. Harbour-31365

If Required, Foreign Filing License Granted: 11/20/2003

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/504,528**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Fused heterocyclic compounds

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

Interested Company: JJPRD
File Number : PRD2113
Foreign Filing Deadline: 3/17/2006

482

COUNTRY	CERT	SPEC	PWR	ASSIGN	OATH	DISC	REMARKS	PAYCO	AGENT
ARMENIA								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
AUSTRALIA								JJPRD	SHELS SHELSTON IP
AZERBAIJAN								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
BELARUS								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
BRAZIL								JJPRD	DANNE DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER AND IPANEMA MOREIRA
CANADA								JJPRD	SWABY OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., s.r.l.
CHINA								JJPRD	CHPAT and RUI
COSTA RICA									
COLOMBIA								JJPRD	ESCBR ESCOBAR-URIBE ASOCIADOS
ECUADOR								JJPRD	QUVED QUEVEDO & PONCE Y CARBO
EGYPT								JJPRD	SABA
EURASIAN PROCEDURE								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
INDIA								JJPRD	DAVAR L S DAVAR & CO
INDONESIA								JJPRD	BIRO BIRO-OKTROI ROOSSENSO
ISRAEL								JJPRD	COHEN COHEN SHLOMO
JAPAN								JJPRD	ODAJI ODAJIMA PATENT OFFICE
KAZAKHSTAN								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
KIRGHIZISTAN (Kyrgyz Republic)								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
KOREA (SOUTH)								JJPRD	HSINT HAN SUNG INTERNATIONAL
MEXICO								JJPRD	BECRL BECERRIL COCA & BECERRIL
MOI.DOVA (REP)								JJPRD	CHAMB GORODISSKY & PARTNERS
NEW ZEALAND								JJPRD	WEST A J PARK
NICARAGUA								JJPRD	BARIO BARRIOS & ASOCIADOS
N RWAY								JJPRD	BRYNS ZACCO NORWAY AS
PHILIPPINES								JJPRD	ROMLO ROMULO, MABANTA, BUENAVENTURA

482

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD 2113	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/030190	International filing date (day/month/year) 15/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/09/2003
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.		

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 7 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ 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 II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box 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:

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS SEROTONIN RECEPTOR MODULATORS

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/US2004/030190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04 A61K31/435 A61K31/55 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 663 178 A (AUDIA ET AL) 2 September 1997 (1997-09-02) claims 1,5	1-48
A	EP 0 905 136 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 31 March 1999 (1999-03-31) claims 1,7	1-48
A	US 6 057 325 A (KENNIS ET AL) 2 May 2000 (2000-05-02) column 8, line 9 - line 15; claim 1	1-48
A	WO 02/066484 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; ANDRES-GIL, JOSE, IGNACIO; FERNANDEZ-GADEA,) 29 August 2002 (2002-08-29) page 8, line 27 - page 9, line 6; claim 1	1-48



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents *

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2005

Date of mailing of the international search report

14 12 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/030190

487
485

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 36-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 36-41 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-26 (all partially), 27, 33-41 (all partially), 47, 48 (both partially)

A compound having serotonin receptor modulation activity of formula I

2. claims: 1-26 (all partially), 28, 30, 32 (partially), 33-41 (all partially), 42-46, 47 and 48 (both partially)

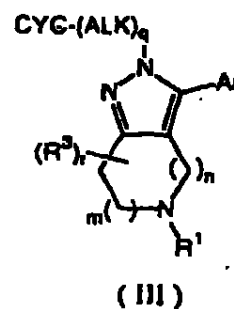
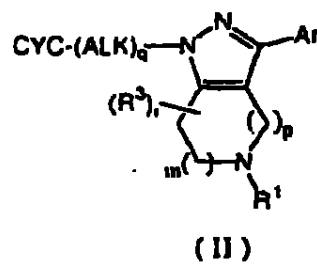
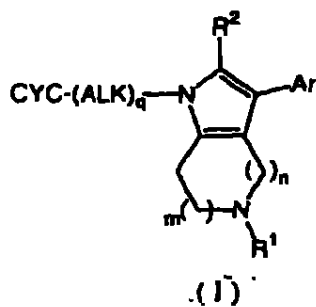
A compound having serotonin receptor modulation activity of formula II

3. claims: 1-26 (all partially), 29, 31, 32 (partially), 33-41 (all partially), 47 and 48 (both partially)

A compound having serotonin receptor modulation activity of formula III

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Certain fused pyrrole- and pyrazole-containing heterocyclic compounds are serotonin modulators useful in the treatment of serotonin-mediated diseases.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/030190

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5663178	A	02-09-1997	AU 4774596 A
			WO 9624351 A1
			US 5643916 A
			US 5629317 A
EP 0905136	A	31-03-1999	AT 243209 T
			AU 752410 B2
			AU 9742198 A
			BR 9811769 A
			CA 2301807 A1
			CN 1110496 C
			DE 69815700 D1
			DE 69815700 T2
			EE 200000059 A
			WO 9912926 A1
			ES 2202902 T3
			HK 1029107 A1
			HR 20000108 A1
			HU 0003577 A2
			ID 23954 A
			IL 134894 A
			JP 2001515899 T
			NO 20000737 A
			NZ 503096 A
			PL 339143 A1
			RU 2208614 C2
			SK 2992000 A3
			TR 200000616 T2
			TW 531539 B
			US 6303614 B1
			ZA 9808161 A
US 6057325	A	02-05-2000	AT 236636 T
			AU 714113 B2
			AU 2961697 A
			CA 2254755 A1
			CN 1219875 A
			CY 2381 A
			CZ 9803774 A3
			DE 69720715 D1
			DE 69720715 T2
			DK 902684 T3
			WO 9744040 A1
			ES 2196332 T3
			IL 127177 A
			JP 2000510860 T
			KR 2000005226 A
			NO 985389 A
			NZ 332310 A
			PL 330079 A1
			PT 902684 T
			TW 470745 B
			ZA 9704470 A
WO 02066484	A	29-08-2002	BG 107984 A
			BR 0207433 A
			CA 2437505 A1
			CN 1492871 A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/030190

491

489

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066484	A	CZ 20032515 A3	17-12-2003
		EE 200300398 A	15-12-2003
		HR 20030647 A2	30-06-2005
		HU 0303270 A2	28-01-2004
		JP 2004518748 T	24-06-2004
		MX PA03007432 A	18-11-2003
		NO 20033700 A	21-10-2003
		NZ 526741 A	30-04-2004
		PL 363264 A1	15-11-2004
		SK 11612003 A3	06-04-2004
		US 2004122037 A1	24-06-2004

PRD 2113

1/1

PCT REQUEST (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	300
12-2-1	Search fee S	1920
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1134
12-4	Remaining sheets	299
12-5	Additional amount (X)	12
12-6	Total additional amount I	3588
12-7	H + I =	4722
12-12	EASY Filing reduction R	-81
12-13	Total international filing fee (I-F)	4641
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	2
12-15	Fee per document (X)	20
12-16	Total priority document fee: P	40
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	6901
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD2113/PCT/JWH
12-22	Date	15 September 2004 (15.09.2004)
12-23	Name and signature	John W. Harbour

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
Attn. Johnson, Philip S.
New Brunswick, NJ 08933
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED

DEC 19 2005

J&J PAT. DKT. SECTION

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

14. 12. 2005

Applicant's or agent's file reference

PRD 2113

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/030190

International filing date
(day/month/year)

15/09/2004

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stefan Brell

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(X)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha: