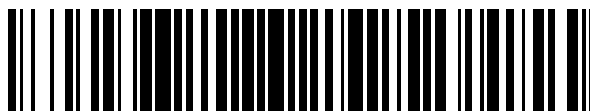


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 004**

51 Int. Cl.:
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09707104 .7**
96 Fecha de presentación: **30.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2250176**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

54 Título: **Derivados sustituidos de piperidina espirocíclica como ligandos del receptor de la histamina 3(H₃)**

30 Prioridad:
30.01.2008 US 62907

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
CEPHALON, INC. (50.0%)
41 Moores Road P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355, US y
PHARMACOPEIA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:
BACON, EDWARD, R.;
DANDU, REDDEPPAREDDY;
GUISE-ZAWACKI, LISA;
HUANG, CHIA-YU;
HUDKINS, ROBERT, L. y
TAO, MING

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 004 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados sustituidos de piperidina espirocíclica como ligandos del receptor de la histamina 3 (H₃)

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados sustituidos de piperidina espirocíclica, a su uso como antagonistas/agonistas inversos de H₃, a los procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La histamina es un modulador de la actividad neuronal ampliamente aceptado. En la bibliografía, se han notificado al menos cuatro subtipos de receptores de histamina: H₁, H₂, H₃ y H₄. Los receptores de histamina H₃ desempeñan un papel fundamental en la neurotransmisión producida en el sistema nervioso central. El receptor H₃ fue descubierto en 1983, originariamente, en las neuronas que contienen histamina, en las que se demostró que funciona de modo presináptico, regulando la liberación y la síntesis de la amina biógena histamina (Arrang *et al.*, 1983), considerada actualmente un neurotransmisor de reconocido prestigio. Los receptores H₃ se expresan de manera predominante en el cerebro, localizándose en la corteza cerebral, la amígdala, el hipocampo, el cuerpo estriado, el tálamo y el

15 hipotálamo. Los receptores H₃ también se localizan de manera presináptica en las terminaciones nerviosas histaminérgicas y funcionan como autorreceptores inhibidores (Alguacil y Perez-Garcia, 2003; Passani *et al.*, 2004; Leurs *et al.*, 2005; Celanire *et al.*, 2005; Witkin y Nelson, 2004). Cuando estos receptores son activados por la histamina, se inhibe la liberación de histamina. Los receptores H₃ también se pueden encontrar en zonas periféricas (piel, pulmón, sistema cardiovascular, intestino, tracto gastrointestinal, etc.). Los receptores H₃ también están

20 implicados en la regulación presináptica de la liberación de acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato y serotonina (véase Repka-Ramirez, 2003; Chazot y Hann, 2001; Leurs *et al.*, 1998). El receptor H₃ demuestra un alto grado de actividad constitutiva o espontánea (por ejemplo, el receptor se encuentra activo en ausencia de estimulación agonista) *in vitro* e *in vivo*. Por lo tanto, los ligandos del receptor pueden presentar efectos como agonistas, antagonistas neutros o agonista inversos.

25 La ubicación y la función de las neuronas histaminérgicas en el SNC sugiere que los compuestos que interactúan con el receptor H₃ pueden ser útiles en una serie de aplicaciones terapéuticas, entre las que se incluyen la narcolepsia o los trastornos del sueño y la vigilia, la conducta alimentaria, los trastornos de la alimentación, la obesidad, la cognición, el estado de alerta, la memoria, los trastornos del estado de ánimo, la alteración de la atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer/demencia, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, los mareos por movimiento, la depresión, los trastornos psiquiátricos y la epilepsia (Leurs *et al.*, 2005; Witkin y Nelson, 2004, Hancock y Fox 2004; Esbenshade *et al.*, 2006). Un antagonista/agonista inverso de H₃ podría ser importante para trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios como el asma, inflamación e infarto de

30 miocardio.

35 Ohtake *et al.*, (documento US 2006/0178375 A1) dieron a conocer compuestos que, según lo notificado, presentan actividad como antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H₃ y que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la obesidad, la diabetes, las anomalías de secreción hormonal o los trastornos del sueño.

40 Celanire *et al.*, (documentos WO 2006/103057 A1 y WO 2006/103045) han revelado compuestos que comprenden un resto oxazolina o tiazolina, los procedimientos para su preparación, sus composiciones farmacéuticas y sus usos como ligandos de H₃.

Bertrand *et al.*, (documento WO 2006/117609 A2) dieron a conocer nuevos ligandos del receptor de histamina H₃, los procedimientos para su preparación y sus aplicaciones terapéuticas.

45 Schwartz *et al.*, (documento WO 2006/103546 A2) dieron a conocer ciertos procedimientos de tratamiento para la enfermedad de Parkinson, la apnea obstructiva del sueño, la narcolepsia, la demencia con cuerpos de Lewy y/o la demencia vascular utilizando derivados de alquilamina no imidazol que son antagonistas de los receptores H₃ de la histamina.

Apodaca *et al.*, (documento EP 1311482 B1) dieron a conocer ciertas ariloxipiperidinas no imidazol como ligandos del receptor H₃, su síntesis y su uso para el tratamiento de los trastornos y las afecciones mediados por el receptor de la histamina.

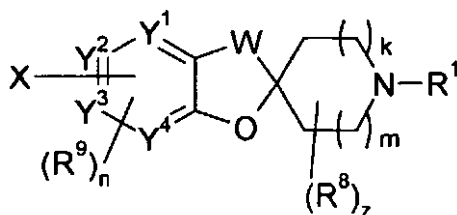
50 Xu *et al.*, revelaron ciertas fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas sustituidas en posición 6, su síntesis y la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria en conejos inducida por ADP *in vitro*.

Barker *et al.*, (documento US 2006/0217375) dieron a conocer compuestos de espiro[benzodioxano] como antagonistas activos del receptor de la orexina 1 y potencialmente útiles en la profilaxis y el tratamiento de los trastornos relacionados con el receptor de la orexina 1 y los trastornos relacionados con el receptor de la orexina 2.

Así pues, se necesitan nuevas clases de compuestos que posean propiedades beneficiosas. Se ha descubierto que la clase de compuestos que actualmente se divulgan, denominada en la presente memoria derivados espirocíclicos sustituidos, son útiles como agentes para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos revelados en la presente memoria.

5 **Resumen de la invención**

La presente invención, en un aspecto, se dirige a nuevos compuestos que son útiles como antagonistas/agonistas inversos de H₃. Estos compuestos tienen la estructura de Fórmula (I):



(I)

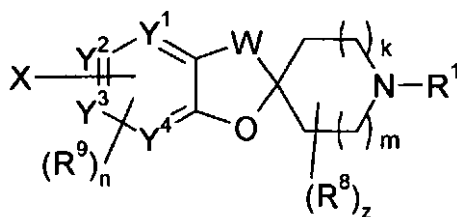
10 y sus formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos y sus formas de sales farmacéuticamente aceptables, en las que los miembros constituyentes se definen *infra*. Más específicamente, los nuevos compuestos son espiropiperidinas sustituidas.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar las siguientes enfermedades y trastornos: narcolepsia u otros trastornos del sueño y la vigilia tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y trastorno del sueño a causa del trabajo por turnos; trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, alteración de la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo por movimiento, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios (tales como el asma), inflamación e infarto de miocardio.

20 En otro aspecto, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención, preferentemente, en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Descripción detallada de la invención

25 En la presente memoria, se revelan los compuestos de Fórmula I:



(I)

y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

30 R¹ es un alquilo C₁-C₈, anillo cicloalquilo C₃-C₈, anillo heterocicloalquilo C₃-C₈ o anillo -(alquil C₁-C₃)-heterocicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁰,
 k es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; y la suma de m y k es 1, 2 ó 3;
 Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente de -CH= y -N=;
 A condición de que cuando Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente de -N=, no más de uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ puede ser -N=;
 35 W es -O-, -CH₂-, -CH₂O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;
 X es R², -OR², -(alquil C₁-C₃)-R², -(alqueniil C₂-C₆)-R², -O(alquil C₁-C₃)-R², -O(alqueniil C₂-C₆)-R², -NR²⁹R²⁹, -NR²⁹R², -NR²⁹(alquil C₁-C₃)-R², -(alquil C₁-C₃)NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)(alquil C₁-C₃)-R² o -NR²⁹C(=O)NHR²;

estando cada uno de dicho (alquilo C₁-C₃) opcionalmente sustituido con -OH o -O-alquilo C₁-C₃;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

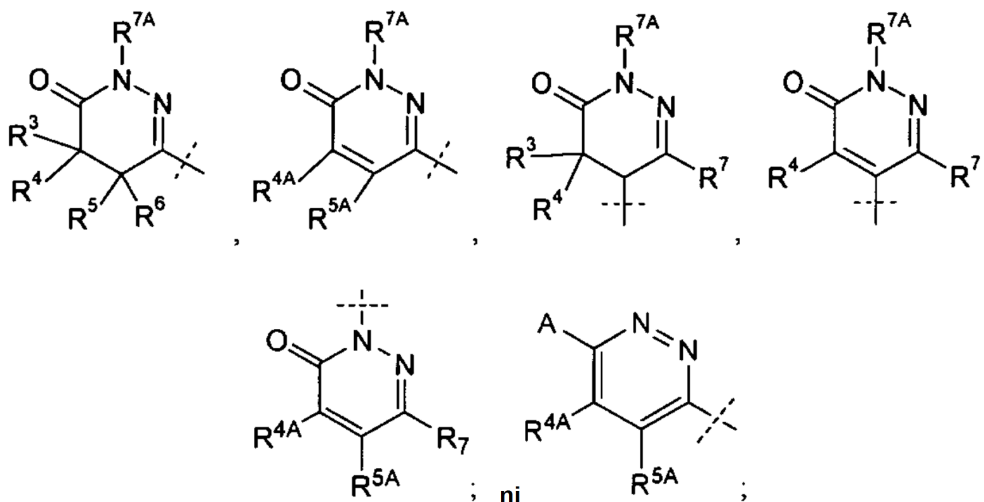
5 cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R²⁰; y

10 sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

A la condición de que R² no sea:



15 en las que:

A es F, Cl o Br;

R³ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R^{4A} es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;

20 R⁵ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R^{5A} es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄; o fenilo;

o en las que, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴;

25 o en las que, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴;

un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1,2 ó 3 R¹⁴; un sistema de anillos heteroarilo condensado de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴; o

30 un sistema de anillos heterocicloalquilo condensado de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R¹⁴;

R⁶ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R⁷ es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;

35 R^{7A} es H, -C(=O)R²⁷⁰, -CO₂R²⁷⁰, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰⁰;

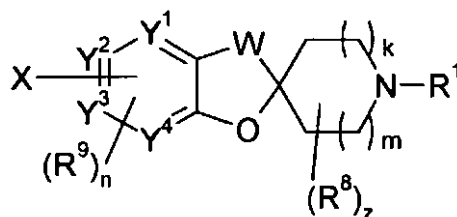
cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con 1-3 R^{200A};

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R^{200A};

- arilalquilo C₇-C₁₅ opcionalmente sustituido con 1-3 R^{200A}; o un sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{200A};
- 5 R¹⁴ en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹⁰, -OR²²⁰, -NR²³⁰R²⁴⁰, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹⁰, -CO₂R²¹⁰, -OC(=O)R²¹⁰, -C(=O)NR²³⁰R²⁴⁰, -NR²⁷⁰C(=O)R²¹⁰, -NR²⁷⁰C(=O)OR²¹⁰, -OC(=O)NR²³⁰R²⁴⁰, -NR²⁷⁰C(=S)R²¹⁰, -SR²¹⁰, -S(O)R²¹⁰ o -S(O)₂R²¹⁰; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶⁰; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;
- 10 R²⁰⁰ en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹⁰, -OR²²⁰, -NR²³⁰R²⁴⁰, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹⁰, -CO₂R²¹⁰, -OC(=O)R²¹⁰, -C(=O)NR²³⁰R²⁴⁰, -NR²⁷⁰C(=O)R²¹⁰, -NR²⁷⁰C(=O)OR²¹⁰, -OC(=O)NR²³⁰R²⁴⁰, -NR²⁷⁰C(=S)R²¹⁰, -SR²¹⁰, -S(O)R²¹⁰ o -S(O)₂R²¹⁰; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶⁰; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;
- 15 R^{200A} en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹⁰, -OR²²⁰, -NR²³⁰R²⁴⁰, -NaOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹⁰, -CO₂R²¹⁰, -OC(=O)R²¹⁰, -C(=O)NR²³⁰R²⁴⁰, -NR²⁷⁰C(=O)R²¹⁰, -NR²⁷⁰C(=O)OR²¹⁰, -OC(=O)NR²³⁰R²⁴⁰, -NR²⁷⁰C(=S)R²¹⁰, -SR²¹⁰, -S(O)R²¹⁰ o -S(O)₂R²¹⁰; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶⁰; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;
- R²¹⁰ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo C₇-C₁₅;
- R²²⁰ en cada aparición, es independientemente el residuo de un aminoácido producido tras retirar el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;
- 20 R²³⁰ y R²⁴⁰, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; alternativamente, R²³⁰ y R²⁴⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con =O;
- R²⁶⁰ es H o alquilo C₁-C₆;
- 25 R²⁷⁰ es H o alquilo C₁-C₆;
- R⁸ es F, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;
- R⁹, en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;
- 30 R²⁰ en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilendioxilo, etilendioxilo, propilendioxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 40 R²¹ en cada aparición, es independientemente H, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 R²²; alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²²; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 45 R²² en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H -F, -Cl, -Br, -I, -alcoxilo C₁-C₆, fenilo, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²¹C(=O)NR²¹R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, R²³-NR²⁷S(=O)R²⁸, -NR²⁷S(=O)₂R²⁸ y cicloalquilo C₃-C₇; y R²⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos
- 50 R²²
- 55

- 5 heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 10 R²⁵ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -(alquil C₁-C₃)arilo C₆-C₁₀; arilo C₆-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₇; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, y S; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;
- R²⁷ en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- R²⁸ en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- R²⁹ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o -C(=O)CH₃;
- 15 R³⁰ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, I, -OH, =O, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂R³²,
- R³¹ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, I, -OH, =O, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;
- 20 R³² en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;
- n es 0, 1, 2 ó 3; y
- z es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- 25 a condición de que Y¹, Y², Y³ e Y⁴ sean cada uno CH, W sea -O- o -CH₂-O-, k sea 1, m sea 0 ó 1 y X sea R², entonces R¹ será anillo cicloalquilo C₃-C₈.

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula I:



(I)

y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de N-óxidos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 30 R¹ es un ciclobutilo o ciclopentilo;
- Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente entre -CH= y -N=; a condición de que cuando Y¹, Y², Y³, e Y⁴ se seleccionan independientemente de -N=, no más de uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ puede ser -N=;
- W es -O-, -CH₂-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;
- 35 X es R², -OR², -(alquil C₁-C₃)-R²; -(alquenil C₂-C₆)-R²; -O(alquil C₁-C₃)-R², -O(alquenil C₂-C₆)-R²; -NR²⁹R²⁹, -NR²⁹R², -NR²⁹(alquil C₁-C₃)-R², -(alquil C₁-C₃)NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)(alquil C₁-C₃)-R² o -NR²⁹C(=O)NHR², estando cada uno de dicho (alquilo C₁-C₃) opcionalmente substituted con -OH o -O-alquilo C₁-C₃;
- R² se selecciona del grupo que consiste en:
- 40 alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
- alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²¹;
- cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
- arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

ES 2 390 004 T3

- sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y
- 5 sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; con la condición de que R² no sea un anillo de piridazinona sustituido o no sustituido ni un anillo de piridazina sustituido o no sustituido;
- R⁸ es F, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;
- R⁹, en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;
- 10 R²⁰ en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²¹R²⁴, -NRC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²¹C(=O)OR²¹, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilendioxi, etilendioxi, propilendioxi,
- 15 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰,
- 20 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 25 R²¹ en cada aparición, es independientemente H, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 R²², alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²²; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 30 R²² en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -alcoxilo C₁-C₆, fenilo, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)N²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)N²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O)R²⁸, -NR²⁷S(=O)₂R²⁸ y cicloalquilo C₃-C₇;
- 35 R²³ y R²⁴, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 40 R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 45 R²⁵ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -(alquil C₁-C₃)arilo C₆-C₁₀; arilo C₆-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₇; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;
- 50 R²⁷ en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- 55 R²⁸ en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- R²⁹ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o -C(=O)CH₃;
- R³⁰ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂R³²,

R³¹ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;

R³² en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;

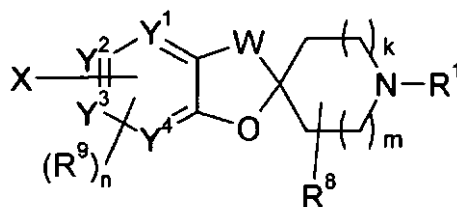
n es 0, 1, 2 ó 3; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

En realizaciones preferidas, R² no es una piridazina o piridazinona sustituida o no sustituida.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En realizaciones preferidas, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (IA):



(IA)

15 y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo;

k es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; y la suma de m y k es 1, 2 ó 3;

Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente entre -CH= y -N=; a condición de que cuando Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente de -N=, entonces sólo uno de entre Y¹, Y², Y³ e Y⁴ puede ser -N=;

W es -O-, -CH₂-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;

X es R², -OR², -O(alquilo C₁-C₃)-R², -NR²⁹R², -NR²⁹(alquilo C₁-C₃)-R², -(alquilo C₁-C₃)NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)(alquilo C₁-C₃)-R² o -NR²⁹C(=O)NHR²;

R² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

R⁸ es H, F, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;

R⁹ en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;

R²⁰ en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en- H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilendioxilo, etilendioxilo, propilendioxilo,

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;
alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;
alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;
cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

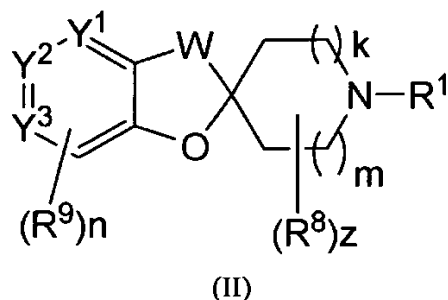
5	<p>arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;</p>
10	<p>R²¹ en cada aparición, es independientemente H, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 R²²; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;</p>
15	<p>R²² en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -alcoxilo C₁-C₆, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -N²⁷C(=O) OR²¹, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O) R²⁸, -NR²⁷S(=O)₂R²⁸ y cicloalquilo C₃-C₇;</p>
20	<p>R²³ y R²⁴ en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;</p>
25	<p>alternativamente R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;</p>
30	<p>R²⁵ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₇; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;</p>
35	<p>R²⁷ en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;</p>
40	<p>R²⁸ en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;</p> <p>R²⁹ en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o -C(=O)CH₃;</p>
45	<p>R³⁰ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂R³²;</p> <p>R³¹ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;</p>
50	<p>R³² en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;</p> <p>n es 0, 1, 2 ó 3.</p>

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto en el que R¹ es ciclobutilo. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto en el que R¹ es ciclopentilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto en el que Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son cada uno -CH=. Otra realización preferida de la invención proporciona compuestos en los que Y¹ es -CH= o -N= e Y²=Y³ es -C(X)=CH- o -CH=C(X)-. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto en el que Y¹ es -N=, e Y², Y³ e Y⁴ son cada uno -CH=. En realizaciones preferidas, W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-.

En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que son compuestos de

Fórmula (II):



y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

- 5 en la que Y^1 es $-\text{CH}=\text{O}$ o $-\text{N}=\text{}$; e $Y^2=Y^3$ es $-\text{C}(\text{X})=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{C}(\text{X})-$.

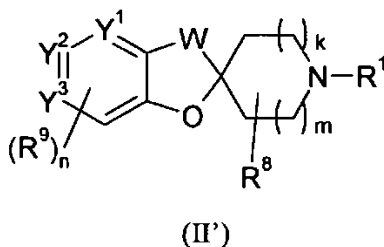
En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II), en la que W es $-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II), en la que W es $-\text{CH}_2-\text{O}-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II), en la que W es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

- 10 En ciertas realizaciones preferidas, k es 0. En otras, k es 1. En otras realizaciones, m es 0. En otras, m es 1. En incluso otras realizaciones, la suma de m y k es 1. En otras, la suma de m y k es 2.

En realizaciones preferidas, W es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$. Preferentemente, W es $-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

En realizaciones preferidas de la presente invención, z es 0.

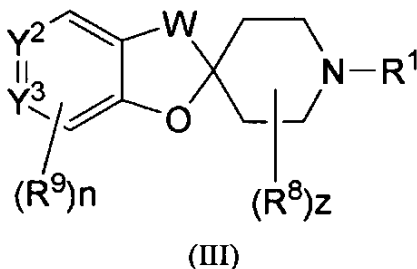
- 15 En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I) que es un compuesto de Fórmula (II'):



en la que Y^1 es $-\text{CH}=\text{O}$ o $-\text{N}=\text{}$; e $Y^2=Y^3$ es $-\text{C}(\text{X})=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{C}(\text{X})-$.

- 20 En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II'), en la que W es $-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II'), en la que W es $-\text{CH}_2-\text{O}-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II'), en la que W es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son compuestos de Fórmula (III):



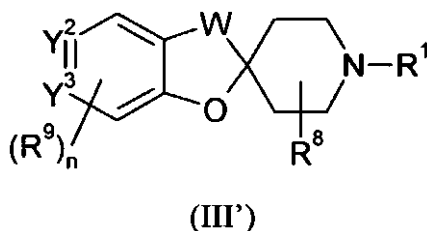
- 25 y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

$Y^2=Y^3$ es $-C(X)=CH-$ o $-CH=C(X)-$.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III), en la que W es $-CH_2-O-$ o $-CH_2-CH_2-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III), en la que W es $-CH_2-O-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III), en la que W es $-CH_2-CH_2-$.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III), en la que R^1 es ciclobutilo. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III), en la que R^1 es ciclopentilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III'):



10

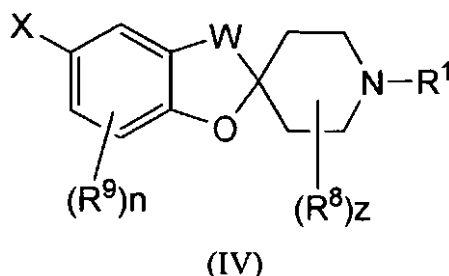
en la que $Y^2=Y^3$ es $-C(X)=CH-$ o $-CH=C(X)-$.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III'), en la que W es $-CH_2-O-$ o $-CH_2-CH_2-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III'), en la que W es $-CH_2-O-$. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III'), en la que W es $-CH_2-CH_2-$.

15

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III'), en la que R^1 es ciclobutilo. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (III'), en la que R^1 es ciclopentilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV):



20

y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que:

R^1 es ciclobutilo o ciclopentilo;

W es $-O-$, $-CH_2-O-$, $-C(O)-CH_2-$, $-C(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-$;

R^{23} , en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

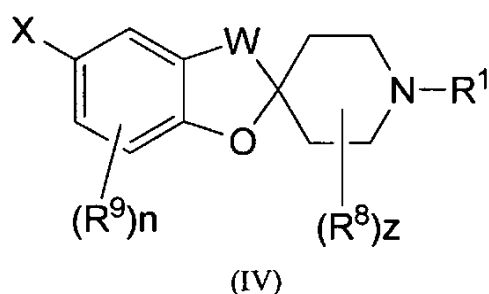
R^{24} , en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 R^{31} ; cicloalquilo C_3-C_7 ; arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO_2 , estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^3 ;

30

alternativamente, R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} .

35

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV):



y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo;

5 W es -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

10 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; con la condición de que R² no sea un anillo de piridazinona sustituido o no sustituido ni un anillo de piridazina sustituido o no sustituido;

15 R²³ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

R²⁴ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

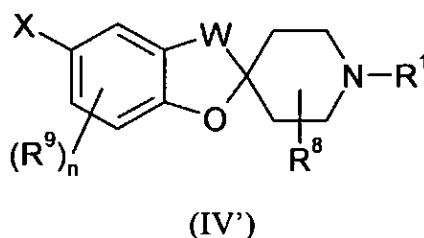
25 alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰.

30 En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que W es -CH₂-O-. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que W es -CH₂-CH₂-.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ es ciclobutilo. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ es ciclopentilo.

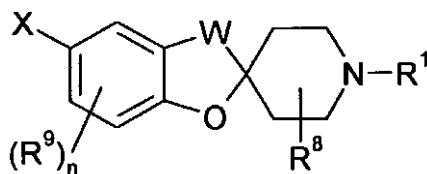
35 En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV), en la que X es R², -OR², -OCH₂-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR².

En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son compuestos de Fórmula (IV'):



y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son compuestos de Fórmula (IV'):



(IV')

5

y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- R^1 es ciclobutilo o ciclopentilo;
- W es -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;
- 10 X es R^2 , -OR², -O(alquil C₁-C₃)-R², -NR²⁹R², -NR²⁹(alquil C₁-C₃)-R², -(alquil C₁-C₃)NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)(alquil C₁-C₃)-R² o -NR²⁹C(=O)NHR²;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en:
 cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
 arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
 15 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y
 sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
- 20 R^8 es F, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;
- R^9 en cada aparición, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;
- R^{20} en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²¹, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²¹R²⁴, -C(=O)NR²¹R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²⁵, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilendioxilo, etilendioxilo, propilendioxilo,
 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;
 alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;
 alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;
 30 cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
- 35 R^{21} en cada aparición, es independientemente H, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 R²²; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;
- 40 R^{22} que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -alcoxilo C₁-C₆, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O)R²⁸, -NR²⁷S(=O)₂R²⁸ y cicloalquilo C₃-C₇;
- 45 R^{23} en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

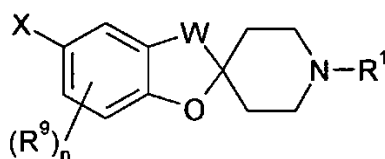
- R^{24} en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 R^{31} ; cicloalquilo C_3-C_7 ; arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO_2 , estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; alternativamente, R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ;
- 5
- R^{25} en cada aparición, es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} ; cicloalquilo C_3-C_7 ; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO_2 ;
- 10
- R^{27} en cada aparición, es independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;
- R^{28} en cada aparición, es independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;
- 15
- R^{29} en cada aparición, es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o $-C(=O)CH_3$;
- R^{30} en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , $-C(=O)N(R^{32})_2$, $-NHC(=O)N(R^{32})_2$ o $-S(=O)_2R^{32}$;
- R^{31} en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alcoxilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , $-C(=O)N(R^{32})_2$, $-NHC(=O)N(R^{32})_2$, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO_2 ;
- 20
- R^{32} en cada aparición, es independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;
- n es 0, 1, 2 ó 3.

- 25 En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV'), en la que W es $-CH_2-O-$ o $-CH_2-CH_2-$. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV'), en la que W es $-CH_2-O-$. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV'), en la que W es $-CH_2-CH_2-$.

- 30 En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV'), en la que R^1 es ciclobutilo. En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV'), en la que R^1 es ciclopentilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IV'), en la que X es R^2 , $-OR^2$, $-OCH_2-R^2$, $-NR^{29}R^2$, $-N(R^{29})CH_2-R^2$, $-CH_2NR^{29}R^2$, $-NR^{29}C(=O)R^2$, $-NR^{29}C(=O)CH_2-R^2$ o $-NR^{29}C(=O)NHR^2$.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IVa):



- 35 (IVa)
- y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- R^1 es ciclobutilo o ciclopentilo;
- W es $-CH_2-O-$ o $-CH_2-CH_2-$;
- 40 X es R^2 , $-OR^2$, $-OCH_2-R^2$, $-NR^{29}R^2$, $-N(R^{29})CH_2-R^2$, $-CH_2NR^{29}R^2$, $-NR^{29}C(=O)R^2$, $-NR^{29}C(=O)CH_2-R^2$ o $-NR^{29}C(=O)NHR^2$;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 R^{20} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{20} ; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo

ES 2 390 004 T3

opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

R⁹, en cada aparición, es independientemente, F, Cl, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo;

5 R²⁰ en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²⁵, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilendioxilo, etilendioxilo, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹;

10 cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

15 R²¹ en cada aparición, es independientemente H, -CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o alquilo C₁-C₄ sustituido con 1-2 R²²; fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

R²² en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en

25 R²³ -H, -F, -Cl, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O)R²⁸, -NR²⁷S(=O)₂R²⁸ y cicloalquilo C₃-C₆; en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

30 R²⁴ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

35 R²⁵ en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, CF₃, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;

R²⁷ en cada aparición, es independientemente H o metilo;

R²⁸ en cada aparición, es independientemente H o metilo;

R²⁹ en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo o -C(=O)CH₃;

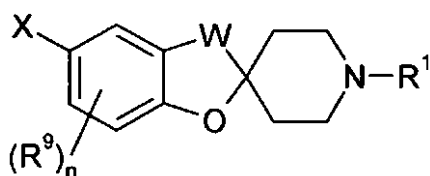
45 R³⁰ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂R³²;

R³¹ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;

50 R³² en cada aparición, es independientemente H o metilo;

n es 0, 1 ó 2.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (IVa):



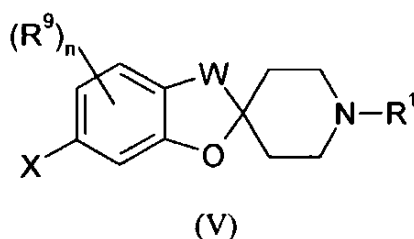
(IVa)

y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- R^1 es ciclobutilo o ciclopentilo;
- 5 W es $-CH_2-O-$ o $-CH_2-CH_2-$;
- X es R^2 , $-OR^2$, $-OCH_2-R^2$, $-NR^{29}R^2$, $-N(R^{29})CH_2-R^2$, $-CH_2NR^{29}R^2$, $-NR^{29}C(=O)R^2$, $-NR^{29}C(=O)CH_2-R^2$ o $-NR^{29}C(=O)NHR^2$;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{20} ;
- 10 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzoaxadiazolilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{20} ; y
- 15 sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre azetidino, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,4-diazapinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3*H*-benzoaxazolilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirazolopiridinilo, tetrahidro-1,3a,7-triaza-azulenilo y tetrahydrofurano, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{20} ;
- R^9 , en cada aparición, es independientemente F o Cl;
- 20 R^{20} en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-F$, $-Cl$, $-OR^{21}$, $-NR^{23}R^{24}$, $-CN$, $-CF_3$, $(=O)$, $-C(=O)R^{25}$, $-C(=O)OR^{25}$, $-OC(=O)R^{25}$, $-OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(O)R^{25}$, $-NR^{27}C(=O)OR^{25}$, $-NR^{27}C(=S)R^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(=O)R^{25}$, $-S(=O)_2R^{25}$, $-S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}SR^{25}$, $-NR^{27}S(=O)R^{25}$, $-NR^{27}S(=O)_2R^{25}$, metilo, etilo, propilo, butilo, etilendioxilo, metilo sustituido con R^{31} ;
- 25 fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; y sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ;
- sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre dihidrooxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ;
- 30 R^{21} en cada aparición, es independientemente H, $-CF_3$, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenilo o piridilo;
- R^{22} en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-F$, $-Cl$, metoxilo, metoxilo, propoxilo, butoxilo, $-NR^{23}R^{24}$, $-NHOH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $(=O)$, $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(=O)R^{28}$, $-NR^{27}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{27}C(=S)R^{28}$, $-SR^{28}$, $-S(O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}SR^{28}$, $-NR^{27}S(=O)R^{28}$ y $-NR^{27}S(=O)_2R^{28}$;
- 35 R^{23} en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;
- R^{24} en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxietilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ;
- 40 sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; alternativamente, R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre azetidino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ;
- 45 R^{25} en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, CF_3 , fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo y furanilo;

- R²⁷ en cada aparición, es independientemente H o metilo;
- R²⁸ en cada aparición, es independientemente H o metilo;
- R²⁹ en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo o -C(=O)CH₃;
- 5 R³⁰ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂CH₃;
- R³¹ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o tetrahidrofuranilo;
- R³² en cada aparición, es independientemente H o metilo;
- n es 0, 1 ó 2.

10 En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (V):



y formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las realizaciones preferidas incluyen compuestos de Fórmula (V), en la que:

- 15 R¹ es un anillo cicloalquilo C₃-C₆;
- W es -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;
- R²³ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo; y
- 20 R²⁴ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂ estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1
- 25 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰. Los compuestos preferidos de Fórmula (V) incluyen aquéllos en los que W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-.

30 Otros compuestos preferidos de Fórmula (V) incluyen aquéllos en las que R², -OR², -OCH₂-R², -OCH(OH)-R², -OCH(OCH₃)-R², -(CH₂-CH=CH-CH₂)-R², -O-(CH₂-CH=CH-CH₂)-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR².

Los compuestos más preferidos de Fórmula (V) son aquéllos en las que:

- W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-;
- X es R², -OR², -OCH₂-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR²;
- 35 R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y
- 40 sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre azetidino, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,4-diazapino, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3H-benzooxazolilo, imidazolidinilo, morfolino, piperidinilo, piperazino, pirrolidino, oxazolidinilo, tiomorfolino, tetrahidropirano, tetrahidropirazolopiridinilo,

tetrahydro-1,3a,7-triaza-azulenilo y tetrahydrofurano, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

R⁹ en cada aparición, es independientemente F o Cl;

5 R²⁰ en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -OR²¹ -NR²³R²⁴, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²⁵, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵,

10 metilo, etilo, propilo, butilo, etilendioxilo, metilo sustituido con R³¹; fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

15 sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre dihidrooxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

R²¹ en cada aparición, es independientemente H, -CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenilo o piridilo;

20 R²² en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O)R²⁸ y -NR²⁷S(=O)₂R²⁸;

R²³ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

25 R²⁴ en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxietilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurano y tetrahydropirano, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰. Alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre azetidino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

R²⁵ en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, CF₃, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo y furanilo;

R²⁷ en cada aparición, es independientemente H o metilo;

35 R²⁸ en cada aparición, es independientemente H o metilo;

R²⁹ en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo o -C(=O)CH₃;

R³⁰ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂CH₃;

40 R³¹ en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o tetrahydrofurano;

R³² en cada aparición, es independientemente H o metilo;

n es 0, 1 ó 2; y

z es 0.

45 En una segunda realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 En una tercera realización, la presente invención proporciona compuestos, formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño y de la vigilia, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, alteración de la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareos por movimiento, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales,

5 trastornos respiratorios, inflamación e infarto de miocardio, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos, formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de la narcolepsia o los trastornos del sueño y la vigilia. En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos, formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad. En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos, formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para tratar los trastornos de la cognición.

10 En una cuarta realización, la presente invención proporciona compuestos, formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en terapia.

15 En una quinta realización, la presente invención proporciona compuestos, formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, formas de *N*-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia o trastornos de del sueño y de la vigilia, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, alteración de la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareos por movimiento, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación e infarto de miocardio

Definiciones

Se pretende que, en las fórmulas descritas y reivindicadas en la presente memoria, cuando cualquier símbolo aparece más de una vez en una determinada fórmula o sustituyente, su significado en cada caso es independiente del otro.

25 Los siguientes términos y expresiones tienen los significados que se indican.

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores del $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 50" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55. La expresión "de aproximadamente 10 a 100" incluye $\pm 10\%$ de 10 y $\pm 10\%$ de 100, o de 9 a 110.

30 Como se usa en la presente memoria, un intervalo de valores en forma de "x-y" o "x a y" o "x hasta y", incluye los números enteros x, y, y los números enteros que figuran entre ellos. Por ejemplo, las expresiones "1-6" o "1 a 6" o "1 hasta 6" pretenden incluir los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las realizaciones preferidas incluyen cada número entero individual del intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

35 Como se usa en la presente memoria, "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente resistente como para superar al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y, preferentemente, tiene la capacidad de ser formulado en un agente terapéutico eficaz. La presente invención únicamente se dirige a compuestos estables.

40 Como se usa en la presente memoria, "sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno del átomo indicado reemplazados por un grupo seleccionado que se denomina en la presente memoria "sustituyente", con la condición de que no se supere la valencia del átomo sustituido y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Una designación tal como "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. Los grupos alquilo inferiores preferidos son grupos alquilo como se definieron anteriormente que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Una designación tal como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Una designación tal como "alquilo C₁-C₃" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo.

55 Como se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación "alqueno C₂-C₆" se refiere a un radical alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de una cadena lineal o cadena ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Una designación "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente memoria que está sustituido con uno o más átomos de halógeno para formar un compuesto estable. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂ y -CH₂F.

Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente memoria que está unido a un átomo de oxígeno.

- 10 Como se usa en la presente memoria, el término "halo" se refiere a un F, Cl, Br y I. Los sustituyentes halo preferidos son F y Cl.

- 15 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 11 átomos de carbono. Algunas realizaciones contienen de 3 a 10 átomos de carbono, otras realizaciones contienen de 3 o 7 átomos de carbono, otras realizaciones contienen de 3 o 6 átomos de carbono y otras realizaciones contienen 5 ó 6 átomos de carbono. Una designación como "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono por anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos, mono- o bicíclico, sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono por anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

- 25 Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo o sistema de anillos aromático que contiene de 5 a 10 átomos de carbono por anillo, en el que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como O, N o S. Ciertas realizaciones incluyen anillos de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, imidazopiridinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianftenilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, bencisoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como O, N, S, SO y SO₂. Ciertas realizaciones incluyen anillos de 3 a 6 miembros, y otras realizaciones incluyen anillos de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, 3*H*-benzooxazolilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,4-diazapinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirazolopiridinilo, tetrahidro-1,3a,7-triaza-azulenilo, dihidrooxazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo. En de la definición de "heterocicloalquilo", se incluyen los sistemas de anillos condensados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo heterocicloalquilo y sistemas de anillos en los que un anillo heteroaromático está condensado con un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, 2,3-dihydrobenzofurano, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno e isocromeno.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "etilendioxilo", "etilendioxilo" o "propilendioxilo" se refiere a un grupo -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O- o -O-CH₂CH₂CH₂-O-, respectivamente, unido a un resto cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, según lo definido en la presente memoria, a través de dos átomos de oxígeno del metilendioxilo, etilendioxilo o propilendioxilo. Los grupos metilendioxilo, etilendioxilo o propilendioxilo pueden estar unidos al resto cíclico a través de un átomo de carbono del resto cíclico (es decir, un enlace espirocíclico) o a través de dos carbonos adyacentes del resto cíclico (es decir, condensados).

- 50 Como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferentemente, un ser humano, adulto o niño, que padezca o sea propenso a padecer una o más enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria.

- 55 Como se usa en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas del trastorno en particular. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, los trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad anómala de los receptores descritos en la presente memoria, en los que el tratamiento o la prevención comprende inhibir, inducir o aumentar la actividad de los mismos poniendo el receptor en contacto con un compuesto de la presente invención.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según un criterio médico razonable, son adecuados para estar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "monodosis" se refiere a una sola dosis que es posible administrar a un paciente, y que se puede manipular y envasar fácilmente, manteniéndose como una monodosis física y químicamente estable que comprende bien el propio compuesto activo o en forma de una composición farmacéuticamente aceptable, según lo descrito a continuación en la presente memoria.

- 10 El resto de los términos y expresiones utilizados en la descripción de la presente invención tienen los significados ampliamente conocidos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales de los compuestos de la presente invención obtenidas mediante la combinación de dichos compuestos con sales de adición de ácidos o bases no tóxicos.

- 15 Las sales de adición de ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, *para*-toluenosulfónico, succínico y benzoico, y ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados.

- 20 Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxido de amonio y de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares, así como las sales derivadas de aminas orgánicas básicas tales como las aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxialquilaminas y similares. Por lo tanto, dichas bases útiles para preparar las sales de la presente invención incluyen hidróxido de amonio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.

- 25 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención, se incluyen otras sales. Pueden servir como productos intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales o en la identificación y caracterización de los compuestos o productos intermedios.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención también puede existir como diversos solvatos, tales como los solvatos con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También se pueden preparar mezclas de dichos solvatos. La fuente de dicho solvato puede proceder del disolvente de cristalización, ser inherente en el disolvente de preparación o cristalización, o extrínseco a dicho disolvente. Dichos solvatos están dentro del alcance de la presente invención.

- 35 La presente invención también engloba los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos revelados en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, "profármaco" pretende incluir todos los compuestos que se convierten, mediante procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto, en un agente activo que tiene una fórmula dentro del ámbito de la presente invención. Puesto que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, la solubilidad, la biodisponibilidad, la fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármaco. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Prodrugs", Sloane, K. B., Ed.; Marcel Dekker: Nueva York, 1992, incorporado por referencia en su totalidad en la presente memoria.

- 45 Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisómeras. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención incluyen tanto diastereómeros como enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y se pueden utilizar de manera conveniente como tales. No obstante, si se desea, se pueden aislar o sintetizar enantiómeros individuales mediante técnicas convencionales. Dichos racematos y enantiómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, forman parte de la presente invención.

- 50 En la técnica, se conoce muy bien la manera de preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Se pueden preparar estereoisómeros específicos mediante la síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de cualquiera de los materiales de partida o productos se pueden resolver y recuperar mediante técnicas conocidas en la materia, tales como la resolución de formas racémicas, la cromatografía normal, de fase inversa y quiral, la recristalización, la resolución enzimática o la recristalización fraccionada de sales de adición formadas con los reactivos usados a tal efecto. En Eliel, E. L.; Wilen, S. H. "Stereochemistry of Organic Compounds"; Wiley: Nueva York, 1994, y en Jacques, J, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions"; Wiley: Nueva York, 1981, se describen procedimientos útiles para resolver y recuperar estereoisómeros específicos, estando ambos documentos incorporados en su totalidad en la presente memoria por referencia.

Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula I pueden contener grupos

5 protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de cadena lateral de aminoácidos de los compuestos de Fórmula I se pueden sustituir con grupos protectores tales como grupos benciloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo. Los grupos protectores se conocen *per se* como grupos químicos funcionales que se pueden adjuntar y retirar selectivamente de funcionalidades tales como los grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para convertir dicha funcionalidad en inerte frente a las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. Se puede emplear cualquiera de una diversidad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos preferidos para la protección de lactamas incluyen grupos sililo tales como grupos *t*-butildimetilsililo (TBDMS), dimetoxibenzhidrido (DMB), acilo, bencilo (Bn) y metoxibencilo. Los grupos preferidos para la protección de grupos hidroxilo incluyen TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *t*-butiloxicarbonilo (Boc) y metoximetilo. En Greene, T. W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", II Ed., Wiley & Sons, 1991, se pueden encontrar muchos otros grupos protectores convencionales empleados por el experto en la técnica.

Síntesis

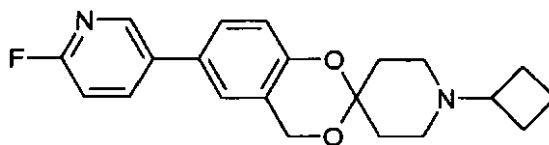
15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación, o por medio de modificaciones de estos procedimientos mediante la aplicación de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se contempla que todos los procedimientos revelados en asociación con la presente invención se lleven a la práctica en cualquier escala, incluyendo miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o a escala industrial comercial.

20 Las rutas generales para preparar los ejemplos mostrados en la presente memoria se muestran en los **Esquemas generales 1-9**. Los reactivos y los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente mediante técnicas ampliamente conocidas por los expertos habituales en la materia. Todos los sustituyentes de los esquemas de síntesis, a no ser que se indique lo contrario, son como se definen anteriormente.

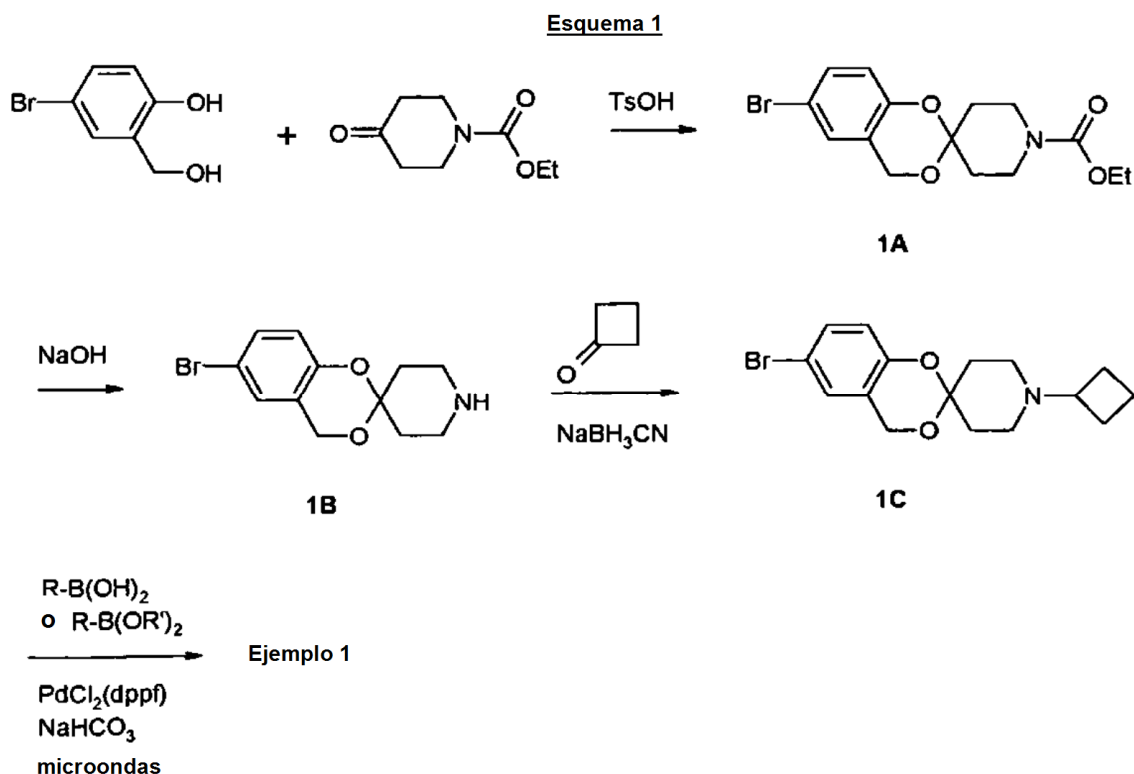
Ejemplos

25 Otras características de la invención resultarán evidentes a lo largo de las siguientes descripciones de las realizaciones ejemplares mostradas más adelante. Los compuestos mostrados en la presente memoria tienen actividad en las dianas descritas en la presente memoria a concentraciones que varían de 0,1nM a 10µM. Los presentes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención, y no pretenden ser limitaciones de la misma.

Ejemplo 1



30 El Ejemplo 1 se preparó según el Esquema 1 y los procedimientos descritos más adelante:



5 1a) A una solución de alcohol 5-bromo-2-hidroxi-bencílico (10 g, 49,2 mmol) en CHCl_3 (150 ml), se añadieron 4-etoxi-carbonilpiperidona (9,8g, 57,3 mmol) y ácido *p*-toluenesulfónico (0,84g, 4,43 mmol). Se dotó la reacción de una trampa de Dean-Stark, y se sometió a reflujo durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con NaOH 2N y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ISCO (columna de 80 gramos, SiO_2 , gradiente de EtOAc del 5% al 30% en hexano) dio el compuesto **1A** (10 g, 58%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,37 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,93 (s, 2 H), 4,25 (m, 2H), 3,73, (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 1,98 (m, 4H); CL-EM (IES+): 355 (M+H).

10 1b) Se trató una solución de **1A** (10 g, 28 mmol) en EtOH (150 ml) con NaOH 6N (40 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se retiró el disolvente, y se diluyó el residuo con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando el compuesto **1B** (7,6 g, 96%) en forma de un aceite amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,24 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,52 (a, 1H); CL-EM (IES+): 284 (M+H).

15 1c) Se disolvió el compuesto **1B** (7,6 g, 26,9 mmol) en THF (100 ml). Se añadieron agua (1 ml), ácido acético (10 ml) y ciclobutanona (3 ml, 40,3 mmol), seguidos de cianoborohidruro de sodio (2,5 g, 39,8 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 al residuo. Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando el compuesto **1C** (8,9 g, 99%) en forma de un sólido blanco; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,38 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,41- 2,65 (m, 4H), 1,95-2,23 (m, 8H); CL-EM (IES+): 338 (M+H).

20 1d) Se disolvió el compuesto **1C** (250 mg, 0,74 mmol) en EtOH al 80% (8 ml) en un vial para microondas de 20 ml, y se añadieron bicarbonato sódico (0,18 g, 2,23 mmol), ácido 2-fluoropiridin-5-borónico (125 mg, 0,89 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (27 mg, 0,037 mmol). Se tapó el vial y se introdujo en el microondas a 120°C durante 25 min. (Optimizador de Emry). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de celite. Se lavó el celite con MeOH. Se concentró la masa filtrada combinada, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ISCO (columna de 40 gramos, SiO_2 , gradiente de MeOH del 0% al 10% en DCM) dio 114 mg del Ejemplo 1. Se puede volver a purificar el Ejemplo 1 mediante CLAR en fase inversa (columna C_{18} OBD™ de Sunfired de 5 μm , 19 x 100 mm, gradiente de CH_3CN del 10% al 90% en H_2O con TFA al 0,01%). Se concentró la fracción pura de la CLAR y se agitó con resina de carbonato de MP (3 eq.) durante una noche en MeOH para eliminar la sal TFA, dando 71 mg del Ejemplo 1 puro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (d, J

= 2,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,31 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,43 (sa, 4H), 1,80-2,10 (m, 8H), 1,60-1,78 (m, 2H); CL-EM (IES+): 355,1 (M+H⁺).

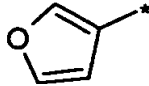
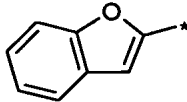
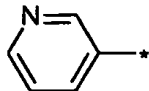
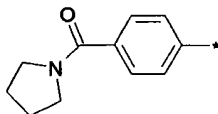
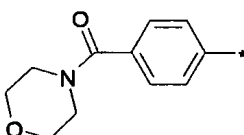
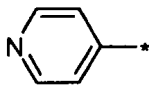
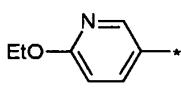
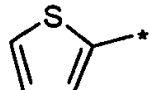
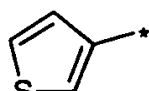
5 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 1** mediante el acoplamiento del compuesto **1C** y el ácido *R*-borónico o éster *R*-borónico apropiado, seguido de una purificación mediante ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

“(ref)” como se usa más adelante indica los compuestos que se incluyen como ejemplos de referencia.

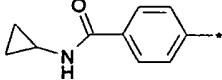
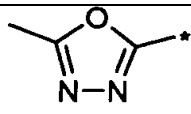
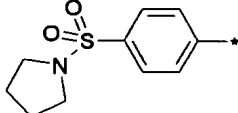
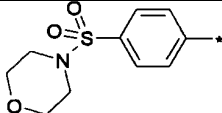
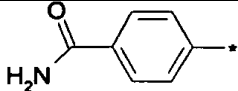
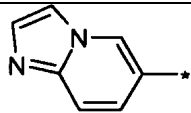
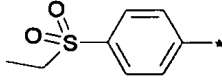
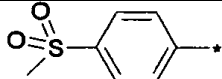
Tabla 1

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
1		355,1		(CDCl ₃) δ 8,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,31 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,43 (sa, 4H), 1,80-2,10 (m, 8H), 1,60-1,78 (m, 2H)
2		378		(CDCl ₃) δ 7,28-7,37 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,78-2,95 (m, 1H), 2,38-2,62 (m, 4H), 2,85-2,17 (m, 6H), 1,60-2,78 (m, 4H)
3		361,3		(CDCl ₃) δ 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,44 (sa, 4H), 1,84-2,10 (m, 8H), 1,60-1,80 (m, 2H)
4		355	140-145	(CDCl ₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,15 (sa, 1H), 7,58 (sa, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (sa, 1H), 5,01 (sa, 2H), 3,43-3,72 (m, 3H), 2,62-3,02 (m, 6H), 2,22-2,45 (m, 4H), 2,01-2,21 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H)

(Continuación)

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
5		326	150-152	(CDCl ₃) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78(d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,68-2,86 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 4H), 1,73-1,98 (m, 8H), 1,52-1,68 (m, 2H)
6		376		(CDCl ₃) δ 7,76 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,56-7,7,68 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,86-3,00 (m, 1H), 2,43-2,65 (m, 4H), 1,98-2,24 (m, 7H), 1,72-1,93 (m, 3H)
7		337		(CD ₃ OD) δ 8,88 (sa, 1H), 8,60 (sa, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,98-3,12 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 4H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, 2H)
8		433		(CDCl ₃) δ 7,62-7,74 (m, 4H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88-3,00 (m, 1H), 2,42-2,76 (m, 4H), 1,96-2,24 (m, 11H), 1,72-1,93 (m, 3H)
9		449		(CDCl ₃) δ 7,66 (d, J = 8,4, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (sa, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,58-3,98 (m, 8H), 2,81-3,00 (m, 1H), 2,43-2,71 (m, 4H), 1,96-2,24 (m, 8H), 1,61-1,90 (m, 2H)
10		337		(CD ₃ OD) δ 8,88 (sa, 2H), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,98-3,12 (m, 1H), 2,62-2,82 (m, 4H), 2,01-2,35 (m, 8H), 1,82-1,98 (m, 2H)
11		381		(CDCl ₃) δ 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 4,36 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 3,32-3,54 (m, 3H), 2,72-2,91 (m, 2H), 2,53-2,70 (m, 2H), 2,35-2,51 (m, 2H), 2,16-2,33 (m, 4H), 1,86-1,98 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
12		342		(CDCl ₃) δ 7,52 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (sa, 4H), 1,92-2,22 (m, 8H), 1,70-1,82 (m, 2H)
13		342		(CDCl ₃) δ 7,28-7,41 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,90 (sa, 1H), 2,54 (sa, 3H), 2,15 (sa, 8H), 1,60-1,80 (m, 3H)

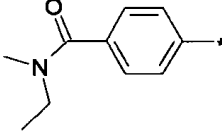
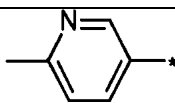
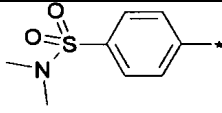
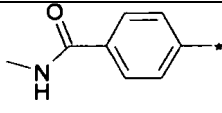
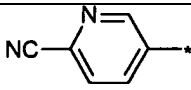
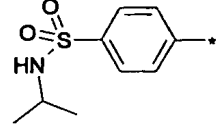
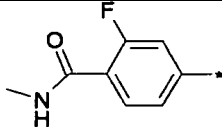
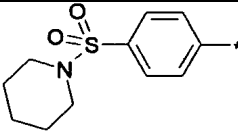
(Continuación)

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
14		419,1		(CDCl ₃) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (dd, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,49 (s, 4H), 1,85-2,18 (m, 8H), 1,66-1,75 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 2H), 0,60-0,68 (m, 2H)
15		418,1		(CDCl ₃) δ 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (sa, 4H), 1,85-2,10 (m, 8H), 1,66-1,75 (m, 2H)
16		469		(CDCl ₃) δ 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 2,26 Hz, J = 8,52 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 1,97 (m, 7H), 1,76 (m, 6H)
17		485		(CDCl ₃) δ 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 6,98 (d, 8,5 Hz, 1H), 4,9 (S, 2H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, J = 5,6 Hz, 4H), 3,04 (T, J = 3,0 Hz, J = 6,0 Hz, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,4 (m, 4H), 2,0 (m, 8H), 1,7 (m, 2H)
18		379,1		(CDCl ₃) δ 7,83 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,52 (s, 4H), 2,02 (ma, 8H), 1,66-1,75 (m, 2H)
19		376	64,5-66	δ 8,21 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,3 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,85-2,18 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 2H)
20		428		(CDCl ₃) δ 7,9 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,7 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,14 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,9 (S, 2H), 3,1 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 4H), 2,08 (m, 8H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
21		414		(CDCl ₃) δ 7,97 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,26 Hz, J = 8,45 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,26 (m, 7H), 1,83 (m, 2H)

(Continuación)

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
22		367	122 -124	(CDCl ₃) δ 8,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J ₁ = 7,7 Hz, J ₂ = 3,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 4H), 1,95-2,18 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 2H)
23		368,1		(CDCl ₃) δ 8,62 (s, 2H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,42 (a, 4H), 1,9-2,05 (m, 8H), 1,7 (m, 2H)
24		455		(CDCl ₃) δ 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, 8,6 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 2,37 Hz, J = 8,64 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,81 (t, J = 7,56 Hz, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,79 (m, 3,5H), 2,16 (m, 10,5H), 1,76 (m, 2H)
25		455		(CDCl ₃) δ 7,91 (d, J = 8,68 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,24 Hz, J = 8,38 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,09 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,20 (m, 9H), 1,77 (m, 2H), 0,60 (m, 4H)
26		437	145-147	(CDCl ₃) δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,54-2,74 (m, 4H), 1,98-2,22 (m, 8H), 1,70-1,82 (m, 2H)
27		447	59-62	(CDCl ₃) δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,68 (sa, 2H), 3,31 (sa, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,58-2,82 (m, 4H), 1,96-2,19 (m, 10H), 1,41-1,83 (m, 6H)
28		408	148-149	(CDCl ₃) δ 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,44-4,53 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88-3,00 (m, 1H), 2,45-2,64 (m, 4H), 1,92-2,42 (m, 8H), 1,72-1,88 (m, 2H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
29		407	187-190	(CDCl ₃) δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,83-3,19 (m, 7H), 2,42-2,63 (m, 4H), 1,96-2,19 (m, 8H), 1,61-1,83 (m, 2H)

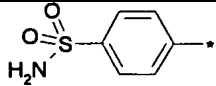
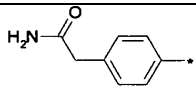
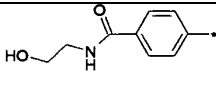
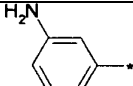
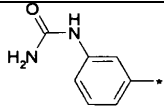
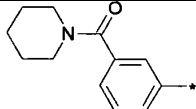
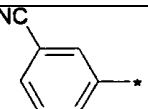
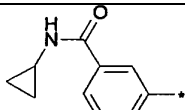
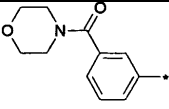
(Continuación)

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
30		421	140-141	(CDCl ₃) δ 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,60-3,76 (m, 1H), 3,28-3,52 (m, 1H), 3,02-3,27 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,43-2,71 (m, 4H), 1,96-2,22 (m, 8H), 1,70-1,92 (m, 2H), 1,18-1,43 (m, 3H)
31		351	137-139	(CDCl ₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,88-3,00 (m, 1H), 2,51-2,78 (m, 5H), 1,96-2,19 (m, 10H), 1,61-1,83 (m, 2H)
32		443		(CDCl ₃) δ 7,78 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,39 Hz, J = 8,66 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,72 (m, 10H), 2,68 (m, 6H), 2,09 (m, 8H), 1,72 (m, 2H)
33		393	198-199	(CDCl ₃) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,14 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,45-2,47 (m, 4H), 1,94-2,22 (m, 8H), 1,70-1,89 (m, 2H)
34		362,1	159,8 -160,7	(CDCl ₃) δ 8,86 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,38-2,55 (m, 4H), 1,85-2,12 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 2H)
35		457	85-90	(CDCl ₃) δ 7,90(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,19 Hz, J = 8,44 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,5 (d,1H), 3,50 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,10 (m, 6H)
36		411	147,8 -149	(CDCl ₃) δ 8,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,15 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,84-2,98 (m, 1H), 2,42-2,63 (m, 4H), 1,92-2,22 (m, 8H), 1,74-1,88 (m, 2H)
37		483	85-90	(CDCl ₃) δ 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,25 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,9 (S, 2H), 3,01 (m, 6H), 2,56 (m, 3H), 2,05 (m, 8H), 1,64 (m, 6H), 1,42 (m, 2H)

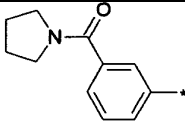
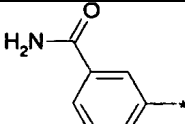
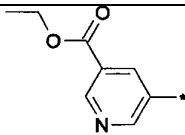
(Continuación)

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
38		428	80-85	(CDCl ₃) δ 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,28 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,44 (c, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,13 (m, 8H), 1,73 (m, 2H)
39		336,2	127,8 -128,6	(CDCl ₃) δ 7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,38-2,55 (m, 4H), 1,85-2,12 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 2H)
40		425	172,9 -173,5	(CDCl ₃) δ 7,42-7,56 (m, 3H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,84-2,98 (m, 1H), 2,42-2,63 (m, 4H), 1,92-2,22 (m, 8H), 1,74-1,88 (m, 2H)
41		451,2	171-172,5	(CDCl ₃) δ 7,3-7,45 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,64 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 9 Hz, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,42 (a, 4H), 1,85-2,1 (m, 12H) 1,7 (m, 2H)
42		381,1	204,8 -205,8	(CDCl ₃) δ 8,45 (s, 2H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,21 (s, 6H), 2,79 (m, 2H), 2,38-2,55 (m, 4H), 1,85-2,12 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 2H)
43		462	242-243	(CDCl ₃) δ 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 4H), 1,84-2,14 (m, 8H), 1,61-1,78 (m, 2H)
44		366,2	131-134	(CDCl ₃) δ 7,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,35-7,49 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 4H), 1,87-2,12 (m, 8H), 1,63-1,75 (m, 2H)
45		338,1	153-155	(CDCl ₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,37-2,56 (m, 4H), 1,82-2,12 (m, 8H), 1,62-1,74 (m, 2H)
46		394,2	186-187	(CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,4 (a, 4H), 2,1 (s, 3H), 1,75-1,95 (m, 8H), 1,6 (m, 2H)
47		355	95-100	(CDCl ₃) δ 8,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 1,97 (m, 8H), 1,70 (m, 2H)

(Continuación)

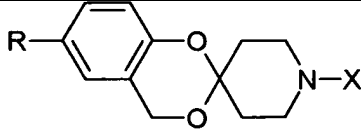
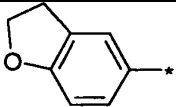

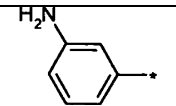
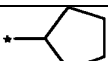
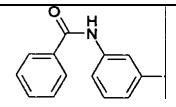
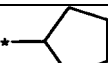
Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
48		415	195-200	(CDCl ₃) δ 7,92 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,52 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,62 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 1,74 (m, 2H)
49		393,1		(CDCl ₃) δ 7,35-7,45 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,4 (a, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,46 (a, 4H), 1,9-2,1 (m, 8H), 1,66 (m, 2H)
50		423,2	185-187	(CDCl ₃) δ 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 4H), 1,98-2,18 (m, 8H), 1,74-1,86 (m, 2H)
51		351		(CDCl ₃) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,70 (sa, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,39-2,62 (m, 4H), 1,89-2,14 (m, 8H), 1,60-1,80 (m, 2H)
52		394		(CDCl ₃) δ 7,96-8,08 (m, 4H), 7,35-7,71 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,68-2,86 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 6H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,36 (s, 1H)
53		447		(CDCl ₃) δ 7,62-7,68 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,83 (sa, 2H), 3,47 (sa, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,46-2,64 (m, 4H), 1,94-2,22 (m, 8H), 1,52-1,89 (m, 7H), 1,03 (sa, 1H)
54		361,3		(CDCl ₃) δ 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (dd, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,44 (sa, 4H), 1,84-2,10 (m, 8H), 1,60-1,80 (m, 2H)
55		419		(CDCl ₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,62(t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,81-3,00 (m, 2H), 2,43-2,71 (m, 4H), 1,96-2,18 (m, 8H), 1,61-1,82 (m, 2H), 0,81-0,97 (m, 2H), 0,58-0,64 (m, 2H)
56		449,1		Sal HCl: (CD ₃ OD) δ 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,13 (dd, J ₁ = 27 Hz, J ₂ = 8,7 Hz, 1H), 5,12 (m, 2H), 3,92 (m, 3H); 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,47 (m, 6H), 3,18-3,32 (m, 2H), 2,42-2,62 (m, 6H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H)

(Continuación)

Ejemplo	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
57		433	221,7	(CDCl ₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03-3,21 (m, 1H), 2,72-2,98 (m, 3H), 2,39-2,60 (m, 2H), 2,08-2,38 (m, 5H), 1,80-2,01 (m, 5H), 1,62-1,80 (m, 1H), 1,20-1,38 (m, 2H)
58		379	109,3	(CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,38-2,58 (m, 4H), 1,86-2,11 (m, 8H), 1,62-1,78 (m, 2H)
59		409	239,2	(CDCl ₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,36-2,58 (m, 4H), 1,80-2,12 (m, 8H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H)

5 Empleado un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 1** y el Esquema 1, excepto el reemplazo de la ciclobutanona de la etapa 1c por ciclopentanona o acetona, los expertos en la técnica pueden preparar los compuestos revelados en la **Tabla 2**. La purificación se llevó a cabo con cromatografía ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

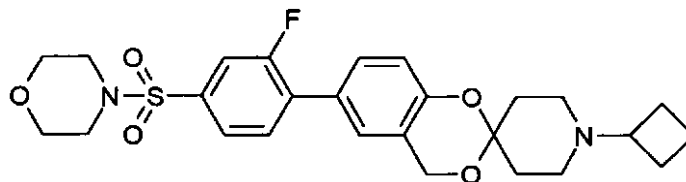
Tabla 2

					
Ej.	R	X	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
60			391		(CDCl ₃) δ 7,25-7,42 (m, 2H), 7,15-7,7,24 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,52 (t, J = 8,55 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 8,55 Hz, 2H), 2,50-2,80 (m, 4H), 1,90-2,07 (m, 4H), 1,85 (sa, 2H), 1,67 (sa, 2H), 1,49-1,51 (m, 4H)
61			365		(CDCl ₃) δ 7,45 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,25-7,7,32 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,83 (sa, 2H), 2,78-3,00 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 3H)
62			469		(CDCl ₃) δ 7,96-8,08 (m, 4H), 7,35-7,71 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,68-2,86 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 6H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,36 (s, 1H)

(Continuación)

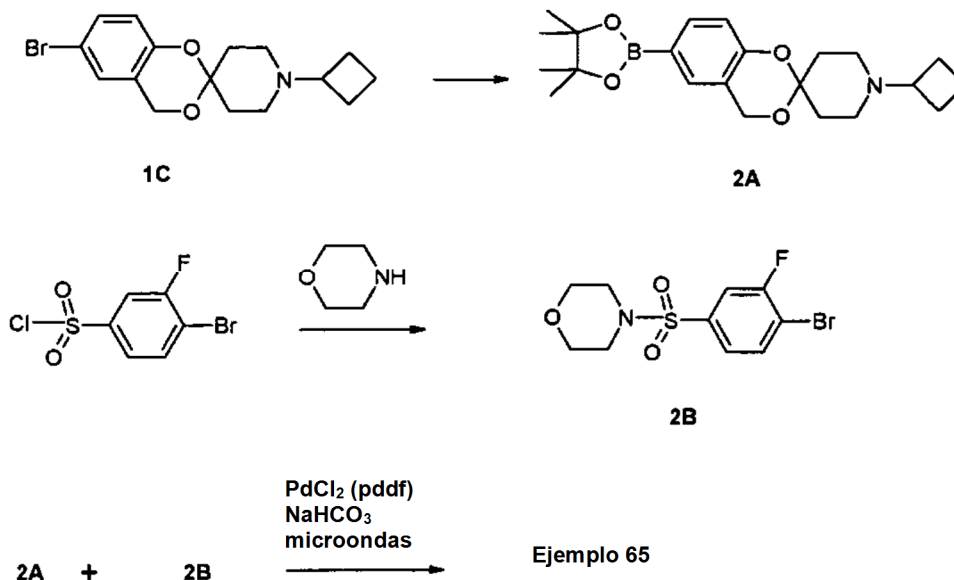
Ej.	R	X	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
63 (ref)			339		(CDCl ₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,02-3,18 (m, 4H), 2,27 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
64 (ref)			366		(CDCl ₃) δ 7,23-7,33 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,50-2,74 (m, 4H), 2,03-2,07 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ejemplo 65



El Ejemplo 65 se preparó según el Esquema 2 y los procedimientos descritos a continuación:

Esquema 2



5

2a) A una solución del compuesto **1C** (0,2 g, 0,6 mmol) en DMSO (3 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,17g, 0,66) y acetato de potasio (0,18 g, 1,8 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción mediante argón y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno-paladio (0,013 g, 0,018). Se agitó la reacción a 80°C bajo una atmósfera inerte durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera.

10

Se secó la capa de acetato de etilo sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando el compuesto **2A** en bruto. El material en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción.

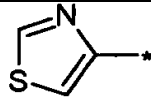
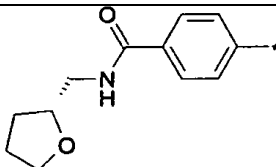
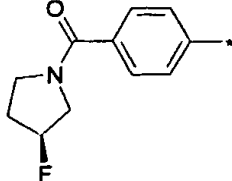
5 2b) A una solución agitada de cloruro de 3-fluoro-4-bromo-bencenosulfonilo (1 g, 3,94 mmol) en piridina (10 ml) a $0^\circ C$, se añadió morfolina (0,5 ml, 5,9 mmol). Se agitó la mezcla a $0^\circ C$ durante 3 h. Se retiró el disolvente y se añadió agua a la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía ISCO (columna de 40 gramos, SiO_2 , gradiente de MeOH del 5% al 30% en DCM) dio el compuesto **2B** (1,3 g, 100%). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 7,76 (dd, $J = 8,25$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,65$ Hz, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H).

10 2c) Se acoplaron el compuesto **2A** y **2B** usando el procedimiento descrito en la etapa 1d, dando el Ejemplo 65 tras su purificación. RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 7,55 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,99 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 4,54$ Hz, 4H), 3,48 (m, 3H), 3,06 (t, $J = 4,79$ Hz, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,38 (m, 8H), 1,86 (m, 2H); CL-EM (IES+): 503 (M+H).

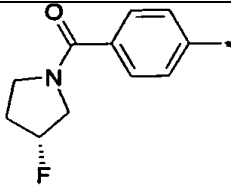
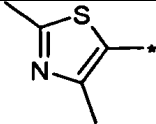
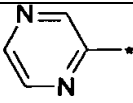
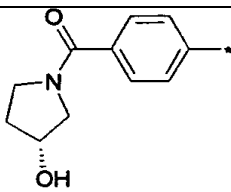
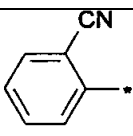
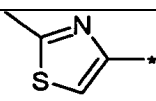
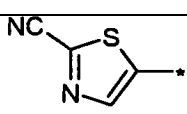
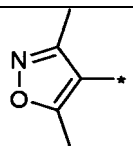
15 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 65, etapa 2c, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 3** mediante el acoplamiento del compuesto **2A** y el *R*-haluro apropiado, seguido de una purificación mediante ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

20 El *R*-haluro apropiado usado en los Ejemplos 67, 68, 69 y 72 se preparó mediante el acoplamiento de ácido 4-bromobenzoico (1 eq.) y la amina correspondiente, $NH(R')(R'')$ (1eq.) usando EDC (2,5 eq.) como reactivo de acoplamiento con HOBT en DIEA/DMF durante una noche. Tras retirar el disolvente, se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró dando 4-bromo-benzoamida sustituida en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa.

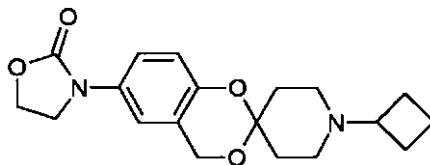
Tabla 3

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de 1H
66		343,1	165-166	($CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,38-2,55 (m, 4H), 1,85-2,12 (m, 8H), 1,62-1,75 (m, 2H)
67		463,2	184-186	($CDCl_3$) δ 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,50 (t, $d = 5,4$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,42 (b, 4H), 1,84-2,05 (m, 8H), 1,61-1,78 (m, 5H)
68		451,2	184-186	($CDCl_3$) δ 7,54-7,61 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,11-5,42 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,63-3,96 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,34-2,53 (m, 5H), 1,84-2,14 (m, 8H), 1,61-1,78 (m, 3H)

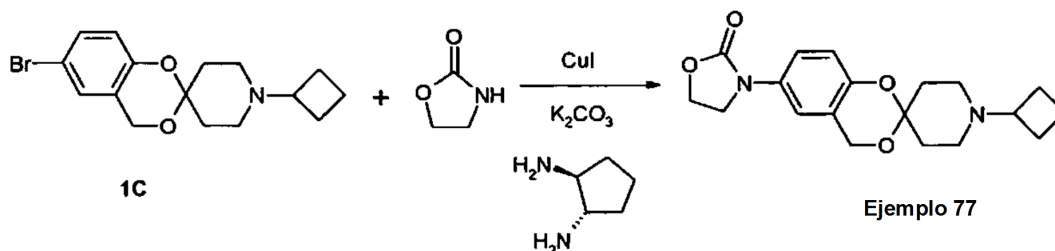
(Continuación)

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
69		451,2	185-186	(CDCl ₃) δ 7,66-7,72 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,21-5,57 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,70-4,09 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 2,34-2,62 (m, 5H), 1,96-2,22 (m, 8H), 1,75-1,81 (m, 3H)
70		371,1	225-227 (Sal HCl)	(CDCl ₃) δ 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,39 (m, 3H), 2,73 (m, 9H), 2,40 (b, 3H), 2,19 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,71 (m, 1H)
71		338,2	114-115	(CDCl ₃) δ 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,45 (b, 4H), 1,87-2,12 (m, 6H), 1,52-1,71 (m, 4H)
72		449,2	180-182	(CDCl ₃) δ 7,42-7,58 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,46-4,59 (m, 1H), 3,44-3,78 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,44 (b, 4H), 1,87-2,12 (m, 8H), 1,63-1,71 (m, 4H)
73		361		(CDCl ₃) δ 7,73 (d, J = 7,89 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,0 (m, 9H), 1,71 (m, 2H)
74		357,1	151-153	(CDCl ₃) δ 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,52-2,55 (m, 4H), 1,98-2,18 (m, 8H), 1,74-1,86 (m, 2H)
75		368		(CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,59 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,44 (m, 3H), 1,97 (m, 9H), 1,71 (m, 2H)
76		355,2	123-127	(CDCl ₃) δ 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,40-2,56 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 8H), 1,62-1,74 (m, 2H)

Ejemplo 77



El Ejemplo 77 se preparó según los procedimientos descritos a continuación:



- 5 A un matraz de fondo redondo con un condensador, se añadió yoduro de cobre (0,005 g, 0,022 mmol), carbonato de potasio (0,121 g, 0,88 mmol) y oxazolidinona (0,039 g, 0,44 mmol). Tras purgar el sistema con argón, se añadió dioxano (3 ml) seguido de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina (0,005 ml, 0,44 mmol) y compuesto **1C** (0,150 g, 0,44 mmol). Se calentó la solución resultante a 110°C durante 48 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó la solución con DCM (3 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa. Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo mediante CCF preparativa (MeOH al 10%/DCM) y CLAR preparativa (columna C₁₈ OBD™ de Sunfired de 5 µm, 19 x 100 mm, gradiente de CH₃CN del 10% al 90% en H₂O con TFA al 0,01%). Se neutralizó la sal resultante con carbonato de MP (150 mg) en DCM (5 ml) durante una noche. Se filtró la solución y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando el Ejemplo 77 (28,5 mg, 19%). p.f. = 165-168°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,4; 9,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,45 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 1,92 (m, 8H), 1,68 (m, 2H); CL-EM (IES⁺): 345,1 (M+H).

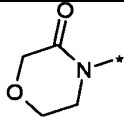
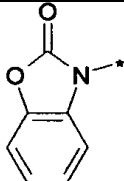
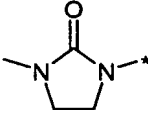
Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 77, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 4** mediante el acoplamiento de **1C** y el R-H apropiado, seguido de una purificación mediante CCF preparativa y/o CLAR en la fase final.

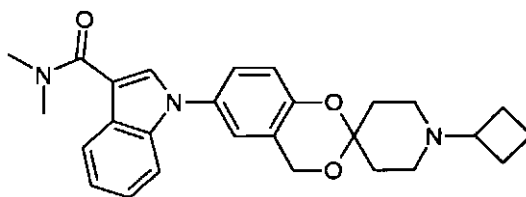
Tabla 4

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
78		343	187-188	(CDCl ₃) δ 7,3 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,2 (dd, J = 2,7; 9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,57 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,95 (m, 8H), 1,68 (m, 2H)
79		359,1	117-120	(CDCl ₃) δ 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,7; 8,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 5,4; 3,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 1,8; 12 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 6,3; 16,5 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 2,1; 18 Hz, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (m, 6H), 1,69 (m, 2H)

20

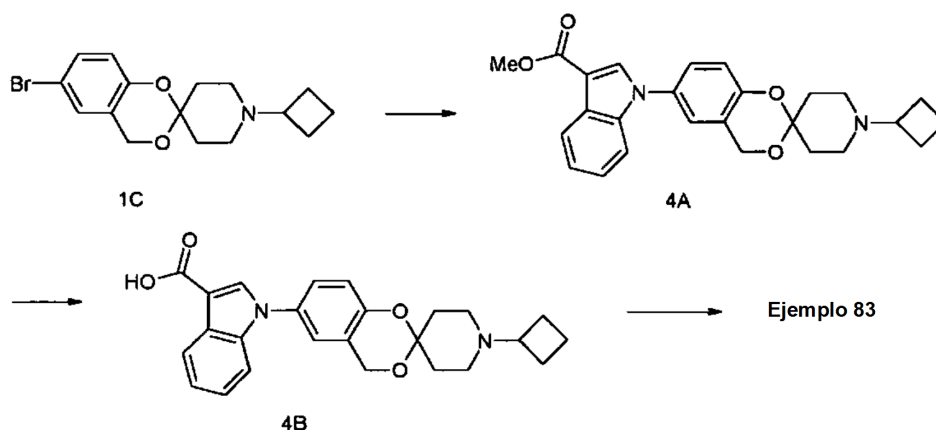
(Continuación)

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
80		359,1	148-152	(CDCl ₃) δ 7,05 (dd, J = 2,4; 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,4 Hz, 2H) 2,76 (m, 1H), 2,38 (m, 4H), 1,93 (m, 8H), 1,68 (m, 2H)
80		393,3	172-175	(CDCl ₃) δ 7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,56 (m, 4H), 2,09 (m, 8H), 1,81 (m, 2H)
82		358,1	180-181	(CDCl ₃) δ 7,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3; 8,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,05-1,62 (m, 10H)

Ejemplo 83

El Ejemplo 83 se preparó según el Esquema 3 y los procedimientos descritos a continuación:

5

Esquema 3

10

4a) A un tubo Pyrex, se añadió yoduro de cobre (0,01 g, 0,05 mmol), fosfato de potasio (0,233 g, 1,1 mmol), dioxano (3 ml), *trans*-1,2-ciclohexanodiamina (0,02 ml, 0,053 mmol), compuesto **1C** (0,179 g, 0,53 mmol) y carboxilato de metil-3-indol (0,111 g, 0,63 mmol). Se calentó la solución resultante a 110°C durante 24 h en un horno giratorio. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó la solución con DCM (3 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa.

15

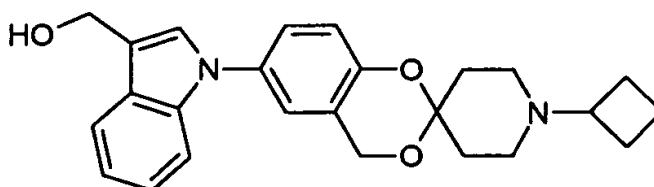
Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (DCM, MeOH al 5%/DCM), proporcionando el compuesto intermedio **4A** (0,170 g, 75%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,59 (m, 4H), 2,12 (m, 8H), 1,83 (m, 2H); CL-EM (IES⁺): 433,1 (M+H).

4b) Se disolvió el compuesto **4A** (0,085 g, 0,2 mmol) en MeOH (1 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió hidróxido de litio

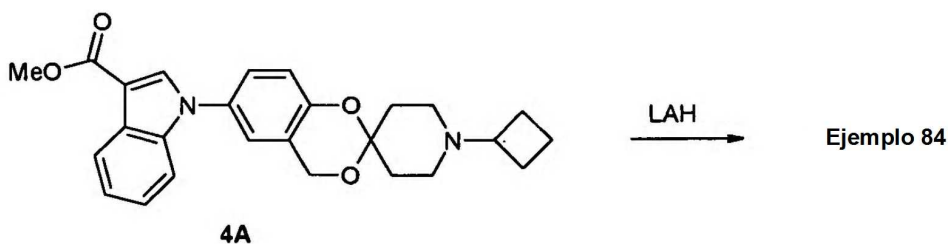
(0,010 g; 0,39 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió NaOH (0,5 ml de solución 2M) y se agitó la solución durante 72 h. Se retiró el disolvente al vacío. Se elevó el residuo en H₂O y se lavó con DCM. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1N y se lavó con DCM (x 2) y EtOAc (x 2). Se secaron los orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto **4B** (0,06 g, 75%, CL-EM (IES+): 419,1 (M+H)) que se usó sin purificación.

4c) Se trató el compuesto **4B** (0,06 g, 0,14 mmol) con *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (0,04 g, 0,21 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 0,21 mmol) y diisopropiletilamina (0,098 ml, 0,56 mmol) en DMF (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió clorhidrato de dimetilamina (0,023 g, 0,28 mmol), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con HCl 1N, salmuera y bicarbonato sódico saturado. Se secaron los orgánicos (Na₂SO₄), se filtraron y se secaron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (DCM, MeOH al 1%, 2% y 3%/DCM), proporcionando un aceite. La adición de HCl 1M en dietiléter (2 ml, x 3) y la retirada del disolvente al vacío proporciona el Ejemplo **83** (0,0289 g, 43%). p.f. = 100-110°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,8 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,81 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 1,95 (m, 8H), 1,7 (m, 2H); CL-EM (IES+): 446,2 (M+H).

Ejemplo 84

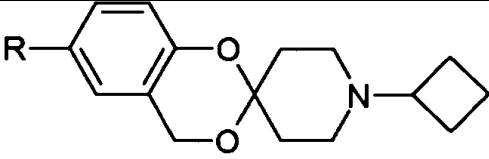
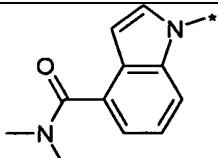
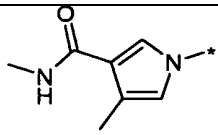
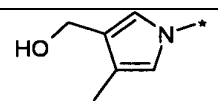


El Ejemplo 84 se preparó a partir del compuesto **4A** mediante procedimientos descritos a continuación:

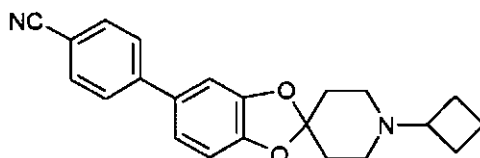


Se disolvió el compuesto **4A** (0,117 g; 0,27 mmol) en THF (5 ml). A esta solución, se añadió hidruro de litio y aluminio (1,08 ml, 1,08 mmol, solución 1M en THF) en gotas con una jeringa. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 h. Se detuvo lentamente la reacción con agua (0,04 ml), NaOH ac. al 10% (0,04 ml) y agua (0,12 ml). Tras agitar durante 3 h, se filtró la solución y se lavaron los sólidos con EtOAc y DCM. Se filtraron las capas orgánicas combinadas y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante CCF preparativa (MeOH al 10%/DMC), dando el Ejemplo 84 (0,03 g, 27,5%). p.f. = 138-141°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 1,97 (m, 8H), 1,69 (m, 2H); CL-EM (IES+): 405,2 (M+H). Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **83**, es posible preparar los Ejemplos **85** y **86** de la **Tabla 5**. El Ejemplo **87** se puede preparar mediante ambos procedimientos descritos en los Ejemplos **83** y **84**.

Tabla 5

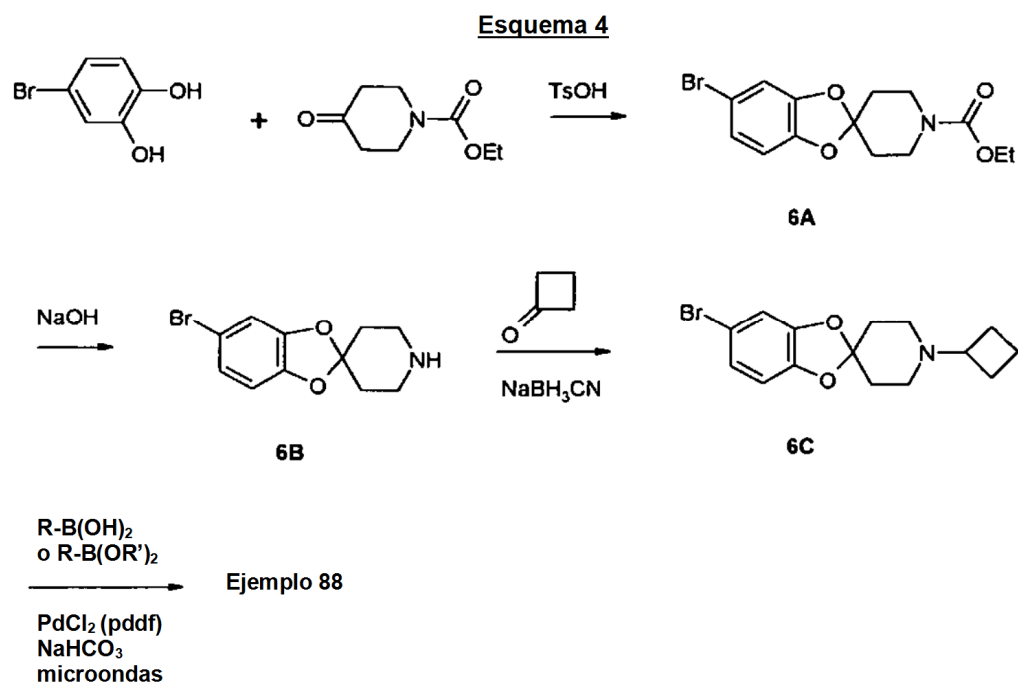
				
Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
85		446,3	76-80	(CDCl ₃) δ 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 1,96 (m, 8H), 1,69 (m, 2H)
86		396,2	149-153	(CDCl ₃) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,7; 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,73 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,94 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,04 (m, 8H), 1,7 (m, 2H)
87		369,2	133-135	(CDCl ₃) δ 7,10 (dd, J = 2,7; 7,5 Hz, 1H), 6,88 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,95 (m, 8H), 1,69 (m, 2H)

Ejemplo 88



5

El Ejemplo 88 se preparó a partir de 4-bromo-2-hidroxifenol según el Esquema 4 y procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1. Ejemplo 88: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,52 (sa, 4H), 2,00-2,18 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H); CL-EM (IES⁺): 347,1 (M+H⁺).



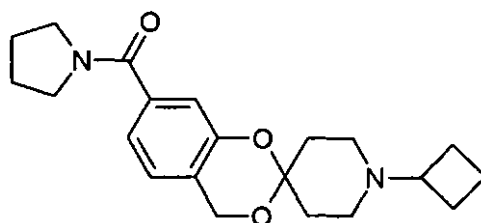
Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, etapa 1d, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 6** mediante el acoplamiento de **6C** y el ácido *R*-borónico o éster *R*-borónico apropiado, seguido de una purificación mediante ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

5

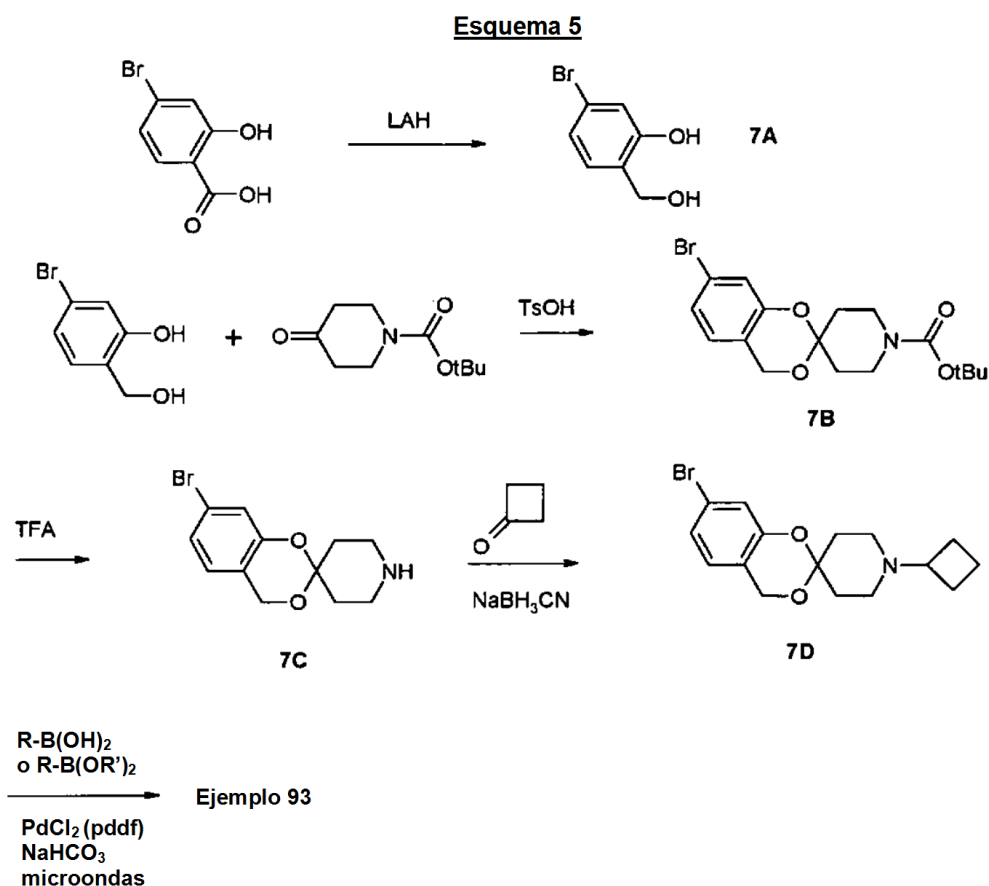
Tabla 6

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
89		435,1	192-913	(CDCl ₃) δ 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,65 (sa, 8H), 2,82 (m, 1H), 2,48 (s, 4H), 2,02-2,12 (m, 6H), 1,82-2,00 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H)
90		419,1	176,8-177,3	(CDCl ₃) δ 7,51 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 4H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 6H), 1,82-2,00 (m, 6H), 1,60-1,75 (m, 2H)
91		435,1	63,8-65,3	(CDCl ₃) δ 7,51 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,30-3,82 (m, 8H), 2,79 (m, 2H), 2,49 (sa, 4H), 1,98-2,12 (m, 6H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H)
9		347,1	49,5-50,9	(CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,57 (m, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,52 (sa, 4H), 2,07 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H)

Ejemplo 93



- 5 El Ejemplo 93 se preparó partiendo de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico según el Esquema 5 y el procedimiento descrito a continuación:



- 7a) A una suspensión de LAH (2,27 g, 60 mmol) en Et₂O (40 ml), se añadió una suspensión de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (8,68 g, 60 mmol) en Et₂O (80 ml) en gotas a una velocidad que permitió que el éter se sometió a reflujo suavemente. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió solución saturada de NH₄Cl (30 ml) en gotas para detener la reacción. Se trató la mezcla con solución de HCl 2N lentamente hasta que la mezcla se volvió ácida. Se diluyó la mezcla con EtOAc y luego se filtró el sobrenadante líquido a través de un lecho corto de celite. Se lavaron los precipitados restantes con EtOAc (200 ml) y se volvió a filtrar el sobrenadante a través de celite. Se repitió el lavado dos veces más. Se combinaron los filtrados y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa de EtOAc en profundidad con HCl 1N tres veces. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el compuesto **7A** en forma de un sólido amarillento (6,54 g, 81%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 5,02 (s, 2H, OH+OH), 4,72 (s, 2H).

7b) A una solución del compuesto **7A** (2,83 g, 13,9 mmol) en CHCl_3 (anhidro, sin estabilizador de etanol, 33 ml), se añadió 4-*t*-butoxicarbonilpiperidona (3,9 g, 19,5 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,28 g, 1,4 mmol). Se dotó la reacción de una trampa de Dean-Stark, y se sometió a reflujo durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ISCO (columna de 120 gramos, SiO_2 , gradiente de EtOAc del 5% al 20% en hexano) dando el compuesto **7B** (2,93 g, 54%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,04-7,01 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

7c) A una solución agitada del compuesto **7B** (2,93 g, 7,65 mmol) en DCM (54 ml), se añadió TFA (23 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (300 ml) y se lavó con NaOH 1N (150 ml x 2), agua y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando el compuesto **7C**. CL-EM (IES+): 284 (M+H).

7d) El compuesto **7C** se convirtió en el compuesto **7D** mediante un procedimiento de alquilación reductora mostrado en la etapa 1c. Compuesto **7D**: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,93 (quint, $J = 9$ Hz, 1H), 2,66-2,44 (m, 4H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 6H), 1,91-1,70 (m, 2H); CL-EM (IES+): 338 (M+H).

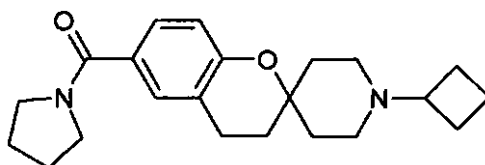
7e) El compuesto **7D** se convirtió en el Ejemplo **93** mediante un procedimiento de acoplamiento de Suzuki mostrado en la etapa 1d. Compuesto **7**: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,73-7,67 (m, 4H), 7,26 (dd, $J = 7,8; 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,14 (1H, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,92 (quint, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,56 (sa, 4H), 2,18-1,98 (m, 12H), 1,86-1,76 (m, 2H); CL-EM (IES+): 433 (M+H).

20 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **93**, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 7** mediante el acoplamiento de **7D** y el ácido *R*-borónico o éster *R*-borónico apropiado, seguido de una purificación mediante ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

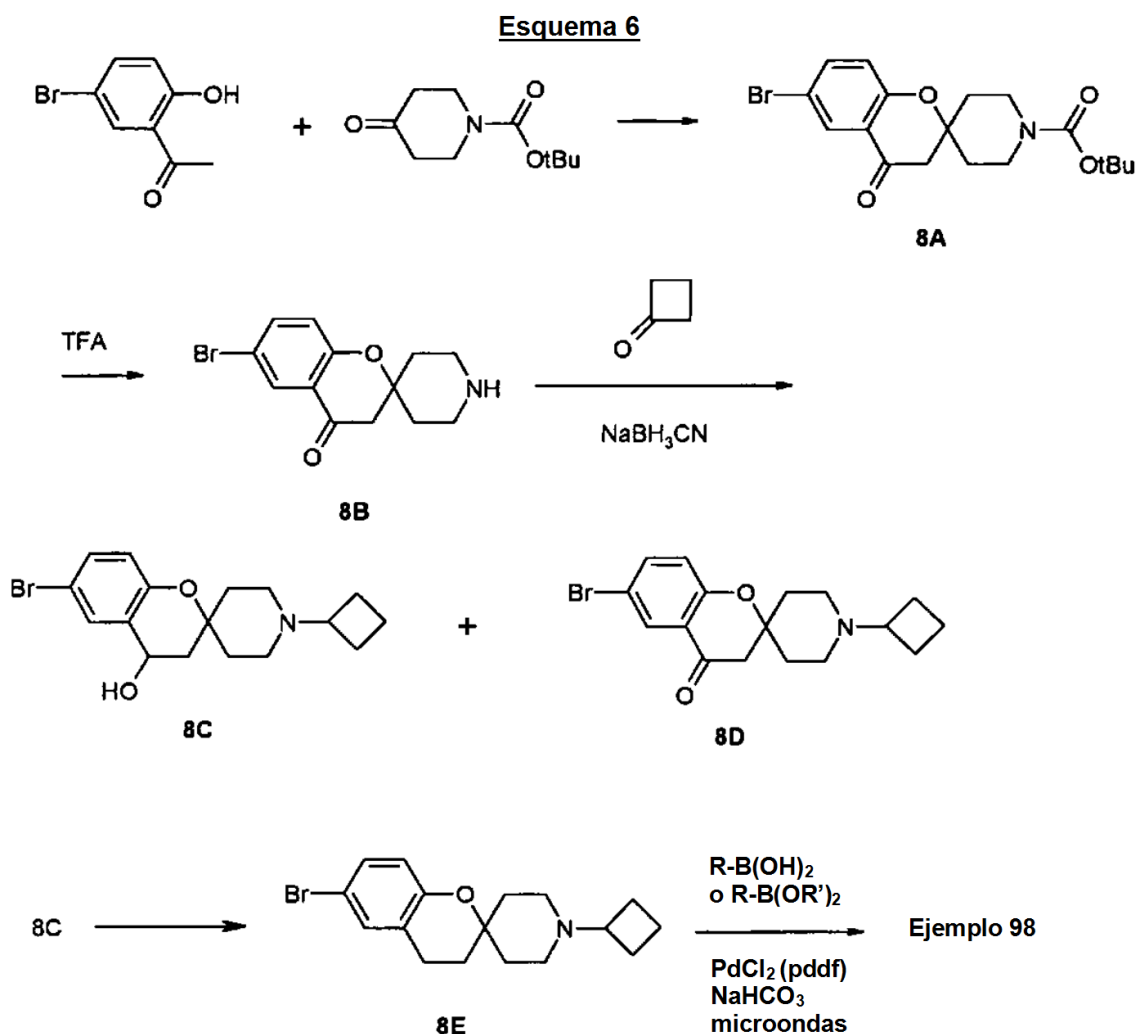
Tabla 7

Ej.	R	EM (MH^+)	p.f. ($^\circ\text{C}$)	RMN de ^1H
94		433		(CDCl_3) δ 7,83-7,82 (m, 1H), 7,72 (dt, $J = 6,9; 1,8$ Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 7,8; 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,92 (quint, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,55 (sa, 4H), 2,18-1,97 (m, 12H), 1,86-1,77 (m, 2H)
95		381	54	(CDCl_3) δ 8,32 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,8; 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,37 (c, $J = 6$ Hz, 2H), 3,2-3,0 (m, 1H), 3,0-2,6 (m, 4H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,26-2,08 (m, 6H), 1,92-1,65 (m, 2H), 1,40 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)
96		449	61	(CDCl_3) δ 7,63-7,58 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 9,0; 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,8; 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,86-3,3 (m, 8H), 2,8 (quint, $J = 6$ Hz, 1H), 2,54-2,34 (m, 4H), 2,1-1,82 (m, 8H), 1,74-1,6 (m, 2H)
97		449	55	(CDCl_3) δ 7,58 (dt, $J = 9,0; 1,2$ Hz, 2H), 7,45 (dt, $J = 9,0; 1,2$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,1; 2,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,8-3,45 (m, 8H), 2,91 (quint, $J = 9$ Hz, 1H), 2,68-2,48 (m, 4H), 2,14-1,96 (m, 8H), 1,8-1,6 (m, 2H)

Ejemplo 98



5 El Ejemplo 98 se preparó según el Esquema 6 y los procedimientos descritos a continuación:



8a) A una solución agitada de pirrolidina (1,07 g, 15 mmol) en MeOH (150 ml), se añadió acetofenona de 5-bromo-2-hidroxilo (6,45 g, 30 mmol) (la solución se volvió amarilla). Luego, se añadió 4-*t*-butoxicarbonil-piperidona (5,98 g, 30 mmol) (la solución se volvió marrón). Se calentó la reacción hasta 80°C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en EtOAc (300 ml). Se lavó la mezcla con HCl 1N (150 ml), NaOH 1N (150 ml x 2), agua y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando el compuesto **8A** (11,7 g, 99%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,7; 2,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,84 (sa, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

15

8b) Se disolvió el compuesto **8A** (11,7 g, 29,6 mmol) en DCM (210 ml), y se añadió TFA (90 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla, y se disolvió el residuo en EtOAc (300 ml) y se lavó con NaOH 1N (150 ml x 2), agua y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el compuesto **8B** (8,67 g, 99%) que se usó directamente en la siguiente reacción.

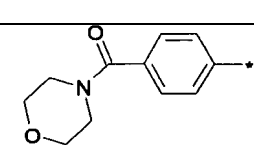
5 8c) A una solución agitada del compuesto **8B** (1,48 g, 5 mmol) en THF/H₂O (20 ml/0,2 ml), se añadieron ciclobutanona (0,52 g, 7,5 mmol) y ácido acético (2 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ al residuo. Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ISCO (columna de 40 gramos, SiO₂), eluyendo primero con MeOH en DCM (1/20), dando el compuesto **8D** (0,47 g, 27%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7; 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,85 (quint, J = 7,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 4H); CL-EM (IES+): 350 (M+H). Se siguió eluyendo la columna de ISCO con MeOH/DCM (1/10), dando el compuesto **8C** (0,84 g, 48%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0; 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,88 (quint, J = 7,8 Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,37-1,77 (m, 15H); CL-EM (IES+): 352 (M+H).

20 8d) A una suspensión del compuesto **8C** (1,5 g, 4,26 mmol) en DCM (43 ml), se añadió TFA (0,66 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 15 min y se añadió trietilsilano (5,44 ml, 34 mmol) seguido de eterato de trifluoruro de boro (0,96 ml, 7,67 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se introdujo en el refrigerador durante el fin de semana. Se detuvo la reacción con solución saturada de Na₂CO₃ y se diluyó con DCM. Se lavó la capa orgánica con Na₂CO₃ saturado y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetona al 0-40% en DCM), dando el compuesto **8E** (0,83 g, 58%). p.f. = 78°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,17-7,13 (m, 2H), 6,69-6,66 (m, 1H), 2,85 (quint, J = 7,5 Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,84-1,62 (m, 8H); CL-EM (IES+): 336 (M+H).

25 8e) El compuesto **8E** se convirtió en el Ejemplo **98** mediante un procedimiento de acoplamiento de Suzuki mostrado en la etapa 1d. Ejemplo 98: p.f. = 73°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,69-7,63 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 8,4; 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04-6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,09-2,92 (m, 5H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 4H), 2,10-1,76 (m, 12H); CL-EM (IES+): 431 (M+H).

30 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **98**, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 8** mediante el acoplamiento de **8E** y el ácido *R*-borónico o éster *R*-borónico apropiado, seguido de una purificación mediante ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

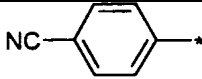
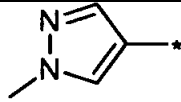
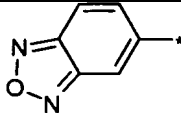
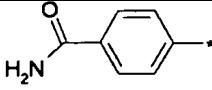
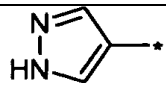
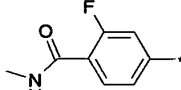
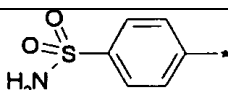
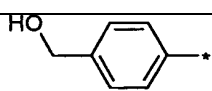
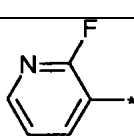
Tabla 8

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
99		447	80	(CDCl ₃) δ 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 8,4; 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (sa, 8H), 3,10-2,93 (m, 5H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 4H), 2,02-1,77 (m, 8H)

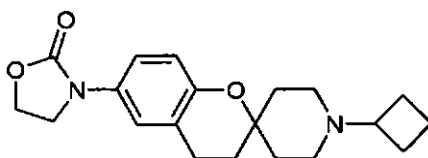
(Continuación)

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
100		379	83	(CDCl ₃) δ 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7; 2,7 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,48 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17-2,92 (m, 5H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,38 (sa, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,10-1,78 (m, 8H), 1,52 (t, J = 6,9 Hz, 3H)
101		412	94	(CDCl ₃) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23-3,09 (m, 6H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,45 (sa, 2H), 2,30-2,22 (m, 4H), 2,07-1,79 (m, 6H)
102		334	115	(CDCl ₃) δ 7,65-7,62 (m, 2H), 7,53-7,39 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 5H), 2,53 (sa, 2H), 2,26-2,18 (m, 4H), 2,01-1,77 (m, 8H)
103		467	143	(CDCl ₃) δ 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,17-3,02 (m, 3H), 2,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (sa, 2H), 2,41 (sa, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,06-1,80 (m, 12H)
104		366,2	168-169	(CDCl ₃) δ 8,64 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,31-2,12 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 7H) 1,79-1,60 (m, 4H)
105		418	106	(CDCl ₃) δ 7,68-7,58 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 5H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 4H), 1,99 (m, 8H)
106		391,1	215-216,5	(CD ₃ OD) δ 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,04-2,98 (m, 3H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,46 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 6H), 1,95-1,75 (m, 5H)
107		336,2	148-150	(CDCl ₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 7H), 1,80-1,60 (m, 4H)
108		379,1	162-164	(CDCl ₃) δ 8,47 (s, 2H), 7,20 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,2 (s, 6H), 2,8 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H), 2,15-2,0 (m, 2H), 1,9-1,75 (m, 6H), 1,75-1,6 (m, 4H)
109		417,2	162-164	(CDCl ₃) δ 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,9 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,80-2,75 (t, J = 6,9 Hz, 2H) 2,75-2,55 (m, 2H), 2,34-2,11 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 6H), 1,76-1,6 (m, 5H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,65-0,59 (m, 2H)

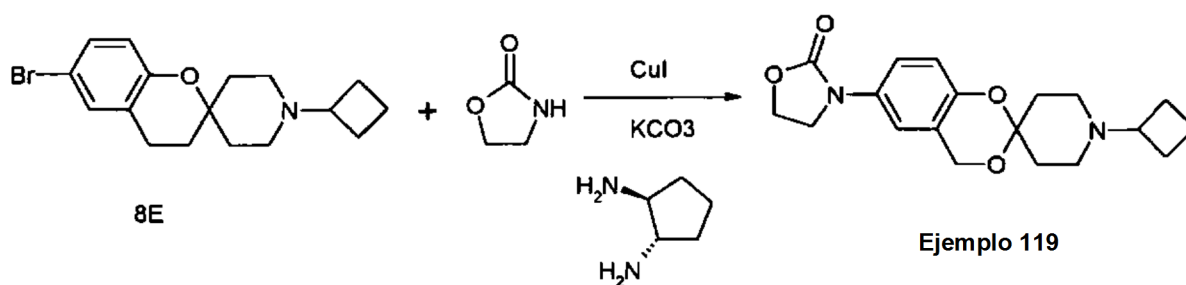
(Continuación)

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
110		359	170-172	(CDCl ₃) δ 7,80-7,71 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,09-2,91 (m, 5H), 2,55-2,46 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 4H), 2,00-1,73 (m, 8H)
111		338	110-112	(CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,06-2,82 (m, 5H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 4H), 2,02-1,76 (m, 8H)
112		376	210-212	(CDCl ₃) δ 7,99-7,95 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 9,3; 1,8 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18-2,96 (m, 5H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,44-1,75 (m, 12H)
113		377	202-204	(CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29-5,91 (sa, 2H), 3,36-3,25 (m, 3H), 2,97 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 4H), 2,09-1,80 (m, 6H)
114		324	194-196	(CDCl ₃) δ 7,75 (s, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86-2,76 (m, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,10-1,65 (m, 12H)
115		409	230-232	(CDCl ₃) δ 8,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 13,5; 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 3,24-3,02 (m, 3H+3H), 2,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 4H), 2,07-1,78 (m, 6H)
116		413	224-226	(CD ₃ OD/CDCl ₃) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,08 (sa, 1H), 2,87 (sa, 2H), 2,67 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,54 (sa, 2H), 2,08-1,98 (m, 4H), 1,82 -1,53 (m, 8H)
117		364	183-185	(CD ₃ OD) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,63 (sa, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 6H)
118		353	108-110	(CDCl ₃) δ 8,13-8,10 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,96-2,78 (m, 5H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 4H), 1,92-1,64 (m, 8H)

Ejemplo 119



- 5 El Ejemplo 119 se preparó a partir del compuesto **8E** usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 77, Ejemplo 119: p.f. = 186-188°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,24-7,17 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 10 2H), 3,00-2,75 (m, 5H), 2,39 (sa, 2H), 2,14-2,04 (m, 4H), 1,86-1,64 (m, 8H); CL-EM (IES+): 343 (M+H).

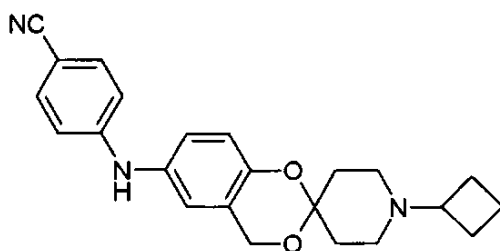


- 10 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 119, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 9** mediante el acoplamiento del compuesto **8E** y R-H, seguido de una purificación mediante ISCO. Algunos ejemplos requieren una purificación mediante CLAR en la fase final.

Tabla 9

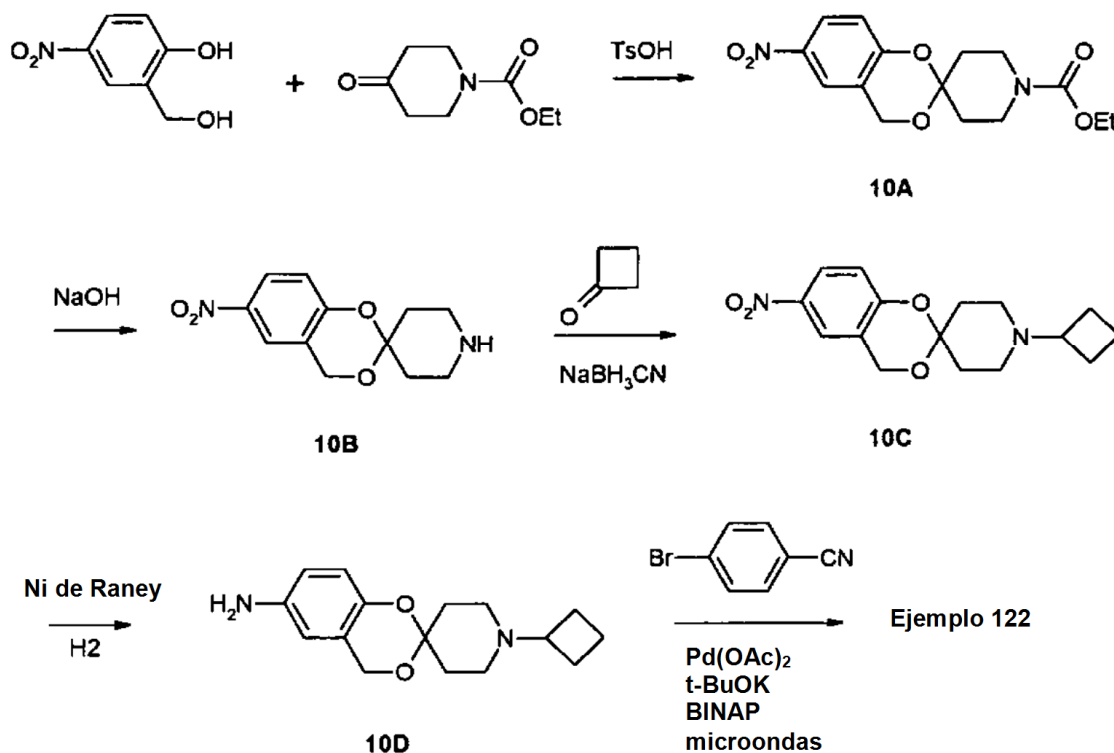
Ej.	R	EM (MH^+)	p.f. ($^{\circ}\text{C}$)	RMN de ^1H
120		327	195-197	(CDCl_3) δ 7,11-7,05 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,55 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,24-2,05 (m, 4H), 1,91-1,64 (m, 8H)
121		356	228-230	(CDCl_3) δ 7,36-7,29 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H+3H), 2,51 (sa, 2H), 2,28-2,16 (m, 4H), 1,98-1,73 (m, 8H)

Ejemplo 122



5 El Ejemplo 122 se preparó partiendo de alcohol 5-nitro-2-hidroxibencílico según el Esquema 7 y los procedimientos descritos a continuación:

Esquema 7



10 10a) Mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, etapas 1a, 1b y 1c, el alcohol 5-nitro-2-hidroxibencílico se convirtió en el compuesto **10C**. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,9 (s, 1H), 6,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,80 (quintet, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,41 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 7H), 1,8-1,6 (m, 3H). CL-EM (IES+): 305,0 (M+H).

15 10b) A una solución agitada del compuesto **10C** (2 g, 6,57 mmol) en EtOAc (80 ml), se añadió una suspensión de Ni de Raney (2 g) en H_2O . Se agitó la mezcla bajo un balón de hidrógeno durante 2,5 h. Se separó el sobrenadante del sólido por decantación. Se secó la solución (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando el compuesto **10D** (1,7 g, 94%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,1-1,8 (m, 8H), 1,6-1,8 (m, 2H); CL-EM (IES+): 275,1 (M+H).

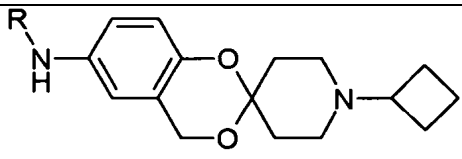
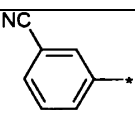
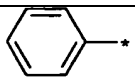
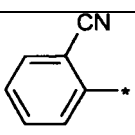
20 10c) Se añadieron compuesto **10D** (0,15 g, 0,54 mmol), 4-bromobenzonitrilo (0,11 g, 0,6 mmol), *t*-butóxido de potasio (0,06 g, 0,54 mmol), acetato de paladio (0,02 g, 0,09 mmol) y BINAP (0,036 g, 0,05 mmol) en un vial apto para microondas, luego se añadió DMF (2,1 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla y se metió el vial cerrado herméticamente en el microondas a 140°C durante 20 min. (Optimizador de Ermy). La LC-EM mostró una conversión del 50%. Se añadieron el 50% de la cantidad original de 4-bromobenzonitrilo, K₂OtBu, Pd(OAc)₂ y BINAP, y se volvió a introducir la mezcla de nuevo en el microondas durante 10 min. Se vertió la mezcla en agua

y se extrajo con EtOAc. Se filtró la solución de la capa orgánica a través de celite y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (7 g de SiO₂, gradiente de acetona del 0-20% en DCM), proporcionando el Ejemplo **122** (65 mg, 31%). p.f. = 55-60°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (m, 4H), 5,84 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,80 (quintet, J = 7,5 Hz, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 7H), 1,74-1,62 (m, 2H), CL-EM (IES+): 376,1 (M+H).

5

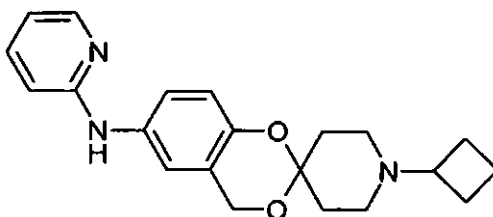
Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **122**, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 10** mediante el acoplamiento del compuesto intermedio **10D** y *R*-bromuro, seguido de una cromatografía en columna.

Tabla 10

				
Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
123		376,1	55-60	(CDCl ₃) δ 7,26-7,21 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,86(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,81 (quintet, J = 6,9 Hz, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,06-1,92 (m, 7H), 1,74-1,64 (m, 3H)
124		351,2	52-57	(CDCl ₃) δ 7,24-7,17 (m, 3H), 6,94-6,77 (m, 4H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,80 (quintet, J = 7,2 Hz, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,08-1,84 (m, 7H), 1,76-1,64 (m, 3H)
125		376,3	54-58	(CDCl ₃) δ 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,81 (s, 2H) 2,81 (quintet, J = 7,2 Hz, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,09-1,91 (m, 7H), 1,74-1,62 (m, 3H)

Ejemplo 126

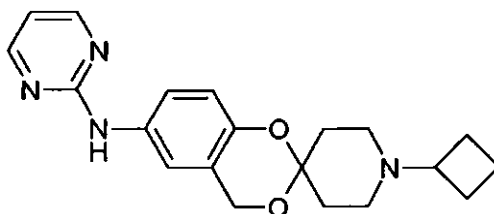
10



El Ejemplo **126** se preparó a partir del compuesto **10D** según el siguiente procedimiento:

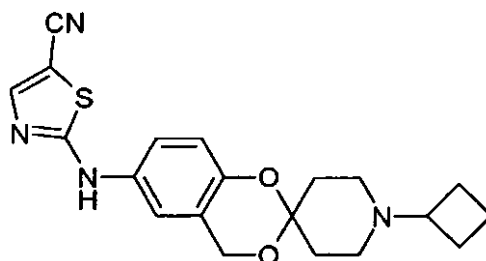
15 A una solución agitada del compuesto **10D** (0,1 g, 0,36 mmol) en THF (1 ml) en un vial pequeño, se añadió NaH (0,016 g, 0,4 mmol). Cuando cesó la evolución del gas, se añadió 2-cloropiridina (0,1 g, 0,8 mmol). Se tapó el vial y se calentó la mezcla a 90°C durante 32 h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se repitió el ciclo de reacción dos veces añadiendo NaH y 2-cloropiridina recién preparados. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (6 g de SiO₂, gradiente de acetona del 0-20% en DCM), proporcionando el

20 Ejemplo **126** (55 mg, 43%). p.f. = 159-161°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,80 (quintet, J = 7,5 Hz, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,06-1,88 (m, 7H), 1,73-1,61 (m, 3H), CL-EM (IES+):352,2 (M+H).

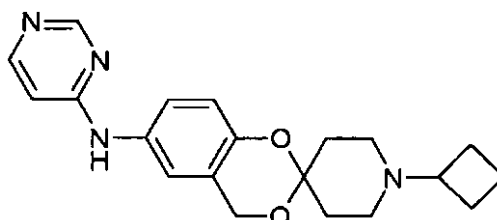
Ejemplo 127

El Ejemplo **127** se preparó a partir del compuesto **10D** según el siguiente procedimiento:

- 5 A una solución agitada del compuesto **10D** (0,15 g, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) en un vial pequeño, se añadió 2-cloropirimidina (94 mg, 0,82 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 130°C durante 3 h. La LC-EM mostró una conversión del 10%. Se añadió un equivalente más de 2-cloropirimidina y se calentó la mezcla a 138°C durante 16 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, y se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (7 g de SiO₂, gradiente de acetona del 0-20% en DCM), dando el Ejemplo 127 (70 mg, 37%). p.f. = 55-58°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,03-1,8 (m, 7H), 1,73-1,64 (m, 3H), CL-EM (IES+): 353,1 (M+H).
- 10

Ejemplo 128

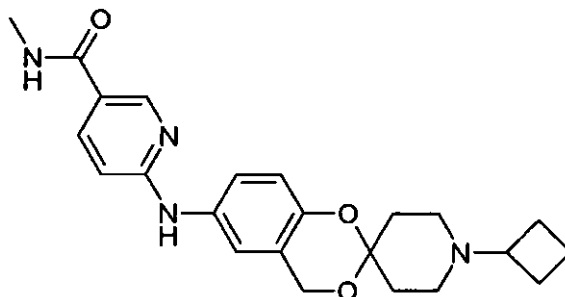
- 15 El Ejemplo **128** se preparó a partir del compuesto **10D** y 2-cloro-5-cianotiazol usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **127**, a excepción de que la reacción se calentó a 112°C durante 25 h. p.f. = 217-218°C. RMN de ¹H (DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,89 (quintet, J = 7,5 Hz, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), CL-EM (IES+): 383,0 (M+H).
- 20

Ejemplo 129

El Ejemplo **129** se preparó a partir del compuesto **10D** según el siguiente procedimiento:

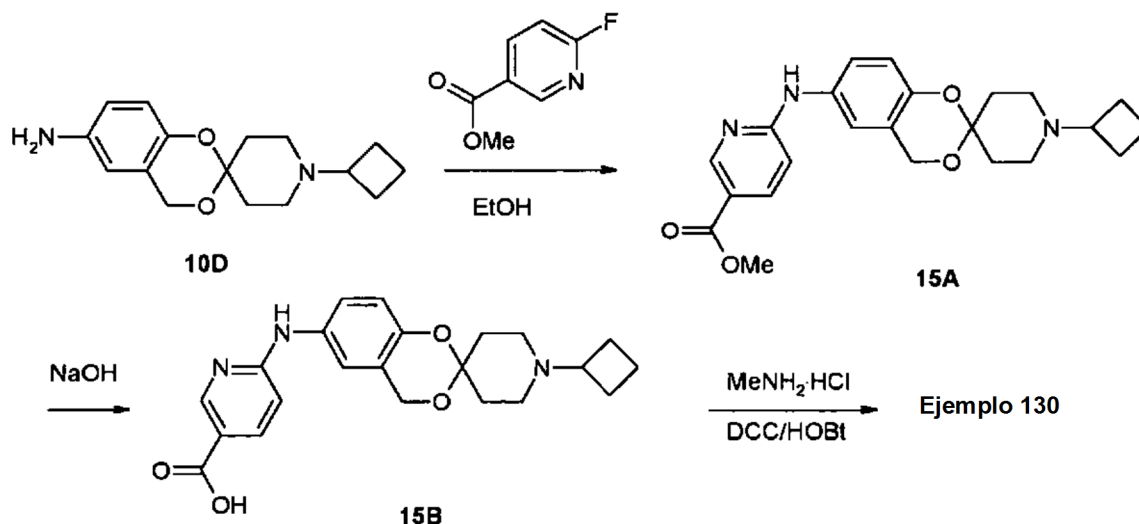
- 25 A una solución agitada del compuesto **10D** (0,15 g, 0,54 mmol) en EtOH (1,8 ml) en un vial pequeño, se añadió diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,09 mmol) y sal clorhidrato de 4-cloropirimidina (165 mg, 1,09 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 45°C durante 16 h. Se concentró la mezcla y se añadió DCM. Se lavó la mezcla con solución de Na₂CO₃ al 10%. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (5 g de SiO₂, gradiente de acetona del 0-50% en DCM), dando el Ejemplo 129 (59 mg, 31%). p.f. = 170-171°C. ¹H- RMN de (CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,80 (quintet, J = 7,5 Hz, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,08-1,85 (m, 7H), 1,79-1,60 (m, 3H), CL-EM (IES+): 353,2 (M+H).
- 30

Ejemplo 130



El Ejemplo 130 se preparó partiendo del compuesto 10D según el Esquema 8 y los procedimientos descritos a continuación:

Esquema 8



5

10

15

20

25

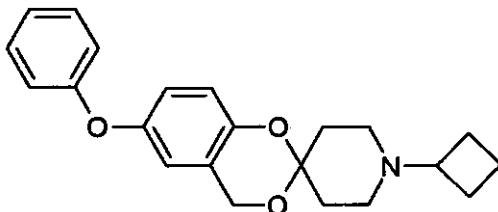
30

15a) A una solución agitada del compuesto **10D** (0,5 g, 1,82 mmol) en EtOH (3 ml) en un vial pequeño, se añadió metiléster de ácido 6-fluoro-nicotínico (0,34 g, 2,19 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 100°C durante el fin de semana. Se añadió más metiléster de ácido 6-fluoro-nicotínico (0,2 g, 1,28 mmol), y se calentó la reacción a 105°C durante una noche. Se concentró la mezcla y se añadió EtOAc. Se lavó la mezcla con solución de Na₂CO₃ al 15% y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (25 g de SiO₂, gradiente de acetona del 0-20% en DCM), dando el Ejemplo **15A** (0,23 g, 31%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88-6,81 (m, 2H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,80 (quintet, J = 7,8 Hz, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,03-1,85 (m, 7H), 1,75-1,6 (m, 3H), CL-EM (IES+): 410,1 (M+H).

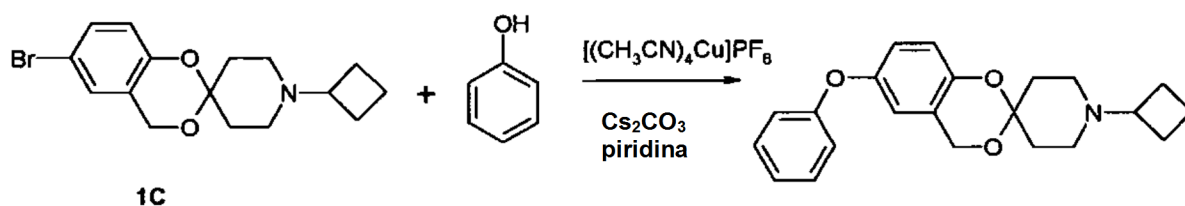
15b) A una solución agitada del compuesto **15A** (0,23 g, 0,56 mmol) en THF (0,56 ml) y MeOH (0,4 ml) en un vial pequeño, se añadió una solución de hidróxido de sodio (25 mg) en agua (0,26 ml). Se añadió más MeOH (0,9 ml). Se cerró el vial y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. No se completó la reacción. Se añadió más MeOH (1 ml) y se calentó la mezcla a 47°C durante una noche. Se eliminó el MeOH y THF, y se enfrió la capa acuosa a 0°C y se neutralizó con HCl conc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el compuesto **15B** (0,19 g, 87%). CL-EM (ES+): 396,2 (M+H).

15c) A una solución agitada del compuesto **15B** (0,19 g, 0,48 mmol) en THF (1,5 ml) en un vial pequeño, se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min, luego se añadieron DCC (99 mg, 0,48 mmol), HOBT (65 mg, 0,48 mmol) y sal clorhidrato de metilamina (80 mg, 1,18 mmol). Se cerró el vial y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla para eliminar el precipitado. Se concentró el filtrado y se añadió EtOAc. Se lavó la mezcla con solución de Na₂CO₃ dos veces y salmuera una vez. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (5 g de SiO₂, gradiente de acetona del 0-20% en DCM), dando el Ejemplo **130** (55 mg, 28%). p.f. = 211-213°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 5,97-5,95 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,98 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,80 (quintet, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,08-1,88 (m, 7H), 1,73-1,61 (m, 3H). CL-EM (IES+): 409,1 (M+H).

Ejemplo 131



El Ejemplo 131 se preparó partiendo del compuesto **1C** según los procedimientos descritos a continuación:



5

A una solución agitada del compuesto **1C** (0,05 g, 0,15 mmol) en piridina (2 ml), se añadió fenol (0,028 g, 0,335 mmol), Cs₂CO₃ (0,146 g, 0,45 mmol) y hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)-cobre (I) (6 mg, 0,015 mmol). Se desgasificó la mezcla con argón durante aproximadamente 2 min, y luego se sometió a reflujo durante 72 h. Se establecieron dos reacciones idénticas y se combinaron para el siguiente tratamiento. Se concentró la mezcla para eliminar la piridina. Se disolvió el residuo en DCM que contenía MeOH al 5% y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante CLAR preparativa. Se neutralizó la sal resultante con carbonato de MP (150 mg) en DCM (5 ml) durante una noche. Se filtró la solución y se eliminó el disolvente al vacío, proporcionando el Ejemplo 131 en forma de un aceite (41 mg, 40%). El tratamiento del aceite con HCl 4M en dioxano dio la correspondiente sal HCl. p.f. = 240-245°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 1,96 (m, 8H), 1,71 (m, 2H); CL-EM (IES+): 352 (M+H).

15

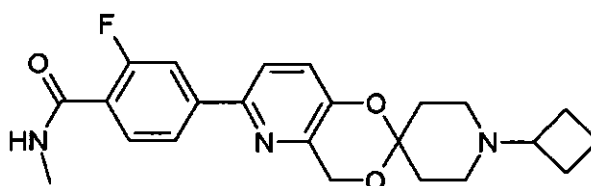
Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 131, es posible preparar los compuestos de la **Tabla 11** mediante el acoplamiento del compuesto 1C y R-OH, seguido de una purificación mediante CLAR preparativa.

Tabla 11

Ej.	R	EM (MH ⁺)	p.f. (°C)	RMN de ¹ H
132		377		(CDCl ₃) δ 7,57 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,70 (d, J = 1,81 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 1,96 (m, 8H), 1,69 (m, 3H)

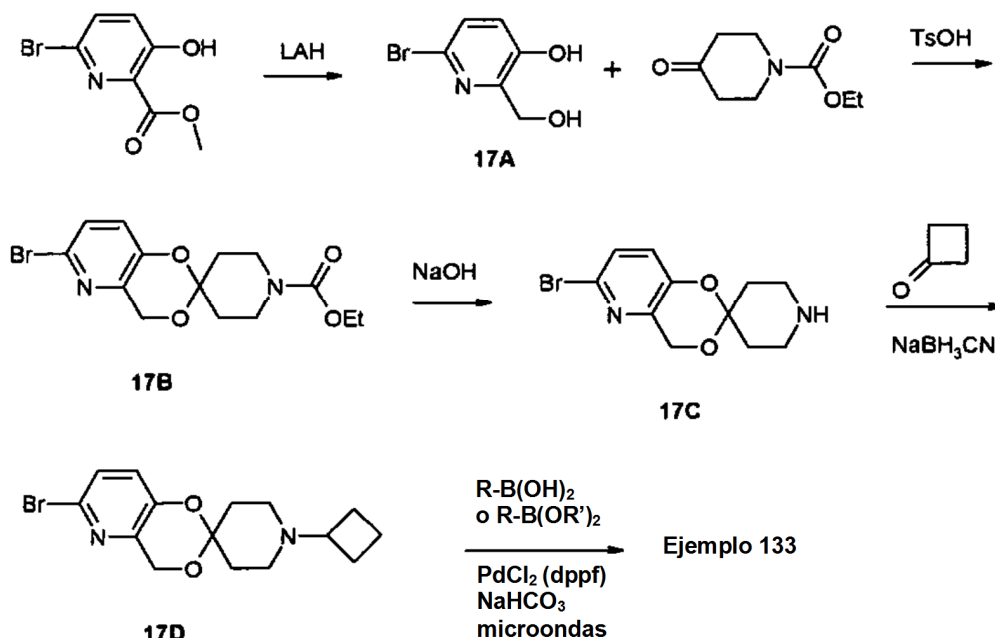
20

Ejemplo 133



El Ejemplo 133 se preparó según el Esquema 9 y los procedimientos descritos a continuación:

Esquema 9



17a) A una solución de 6-bromo-3-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (2 g, 8,6 mmol, preparada según los procedimientos del documento WO2005009962) en THF (30 ml), se añadió LAH (34 ml, 34,4 mmol, 1M en THF). Se agitó la solución a T.A. durante 2 h. Luego se añadió agua a la solución (1,3 ml), NaOH acuoso al 10% (1,3 ml) y agua (3,9 ml). Tras agitar durante 1 h, se filtró la solución y se lavaron los sólidos con EtOAc. Se lavaron entonces los orgánicos con HCl 1N y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto intermedio **17A** (0,99 g, 56%). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,3 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 2 H); EM (IES+): 204,1 (M+H).

17b) A una solución de **17A** (0,33 g, 1,62 mmol) en CHCl₃ (10 ml), se añadió 4-etilcarboxipiperidina (0,332 g, 1,94 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,03 g, 0,16 mmol). Se dotó la reacción de una trampa de Dean-Stark, y se sometió a reflujo durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ISCO (columna de 12 gramos, SiO₂, gradiente de DCM a MeOH al 5% en DCM) dio el compuesto **17B** (0,371 g, 64%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,36 (m, 3H); EM (IES+): 357,3 (M+H).

17c) Se trató una solución de **17B** (0,371 g, 1,04 mmol) en EtOH (5 ml) NaOH 6N (1,5 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se retiró el disolvente y se lavó el residuo con DCM y MeOH, y se filtró. Se concentró la solución, dando **17C** (0,29 g, 98%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,04 (sa, 4H), 1,97 (sa, 4H), 1,45 (sa, 1H); CL-EM (IES+): 285 (M+H).

17d) Se disolvió el compuesto **17C** (0,29 g, 1,02 mmol) en THF (4 ml). Se añadieron agua (0,04 ml), ácido acético (0,18 ml) y ciclobutanona (0,112 ml, 1,5 mmol), seguidos de cianoborohidruro de sodio (0,095 g, 1,5 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se trató el residuo con solución saturada de NaHCO₃ y DCM. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto mediante CCF preparativa (SiO₂, MeOH al 10% en DCM), dando el compuesto **17D** (0,20 g, 57%); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,18-1,78 (m, 10H); EM (IES+): 339,4 (M+H).

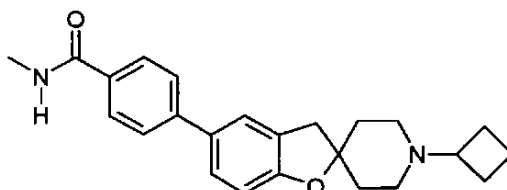
17e) Se disolvió el compuesto **17D** (0,10 g, 0,29 mmol) en EtOH al 80% (3 ml) en un vial apto para microondas de 20 ml, y se añadieron bicarbonato sódico (0,037 g, 0,44 mmol), ácido 3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilborónico (0,070 g, 0,35 mmol) y PdCl₂(dppf) (11 mg, 0,015 mmol). Se cerró el vial y se introdujo en el microondas a 100°C durante 25 min. (Optimizador de Ermy). Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de jeringa. Se retiró el disolvente al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante CLAR en fase inversa (columna C₁₈ OBD™ de Sunfired de 5 µm, 19 x 100 mm, gradiente de CH₃CN del 10% al 90% en H₂O con TFA al 0,01%). Se concentró la fracción pura de la CLAR y se agitó con resina de carbonato de MP (3 eq.) durante una noche en DCM, eliminando la sal TFA y dando el Ejemplo 133 puro (27,9 mg, 23%). p.f. = 172-173°C; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,15 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,79

(m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,07-1,66 (m, 10H); CL-EM (IES+): 412,3 (M+H⁺).

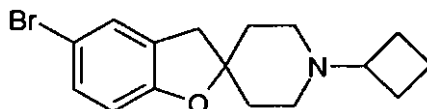
Los compuestos de la presente invención en los que Y¹, Y², Y³ o Y⁴ son nitrógeno se pueden preparar en una serie de procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, los descritos en la presente memoria o mediante las modificaciones de estos procedimientos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. La ruta general para preparar los ejemplos en los que Y¹ es nitrógeno se muestran en la presente memoria en el Esquema 9. Los reactivos y los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente mediante técnicas ampliamente conocidas por los expertos habituales en la materia.

Ejemplo 134

1'-Ciclobutil-espirobenzofuran-2(3H)-4'-piperidin-(5-(4-metilaminocarbamoilfenilo))



Etapa 18A: Compuesto 18A



18A

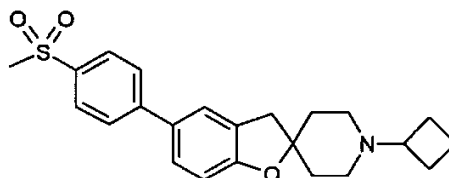
A una solución de 5-bromo-espiro[benzofuran-2-(3H)-4'-piperidina] (260,0 mg, 0,97 mmol) en metanol (5,0 ml, 120 mmol), se añadieron 100 μ l (1,75 mmol) de AcOH seguidos de ciclobutanona (679,6 mg, 9,7 mmol) a T.A. Se añadió cianoborohidruro de sodio (200 mg, 3,18 mmol) a esta solución en pequeñas porciones durante 5 min. Tras 5 min, la CLAR indicó aproximadamente un 10% del material de partida. Se añadieron otros 100 μ l de AcOH seguidos de otros 200 mg de NaCNBH₃. Tras agitar durante 15 min, la CL-EM indicó la total desaparición del material de partida. Se concentró la mezcla y se extrajo con CH₂Cl₂/NaHCO₃ sat. Tras evaporar y secar (Na₂SO₄), se obtuvo un aceite amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía ISCO usando CH₂Cl₂ y MeOH al 0-10% que contenía NH₄OH ac al 1%, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco céreo (250 mg, 74%). p.f.: 79-80°C, EM: *m/z* 322/324 (M+1, picos isotópicos de Br). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (d, J = 0,75 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,1-2,6 10 (sa, 4H), 1,6-2,1 (m, 10H).

Etapa 18B: Ejemplo 134.

A una mezcla del producto de la etapa 1 (1'-ciclobutil-5-bromo-espiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina]) (322 mg, 1,00 mmol), ácido 4-(N-metilaminocarbonyl)fenilborónico (179 mg, 1,00 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,12 g, 0,10 mmol) en etanol (10,00 ml, 171,3 mmol), se añadió solución saturada ac. de NaHCO₃ (2 ml) y se calentó a reflujo durante 15 h bajo N₂. Se concentró la reacción, luego se extrajo con DCM y se purificó mediante cromatografía ISCO (DCM/MeOH/NH₄OH), dando un sólido de color tostado (0,21g, 55%). p.f.: 197-198°C, EM: *m/z* 377 (M + 1). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,8 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,4 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 2,85, m, 1H), 2,4-2,6 (sa, 4H), 1,65-2,15 (m, 10H).

Ejemplo 135

1'-Ciclobutil-espirobenzofuran-2(3H)-4'-piperidin -(5-(4-metilsulfonilfenilo))



Este compuesto se elaboró mediante el mismo procedimiento general del Ejemplo 134.

p.f.: > 25°C.; EM: *m/z* 398 (M + 1). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 2,85, m, 1H), 2,4-2,6 (sa, 4H), 1,65-2,15 (m, 10H).

Los compuestos de la invención de Fórmula (I) pueden contener un anillo de espiropirrolidina cuando $k + m = 1$. Los compuestos que contienen espiropirrolidina se pueden sintetizar mediante los procedimientos descritos resumidamente en el Esquema 1, Esquema 4 o Esquema 6 revelados en la presente memoria partiendo de *N*-Boc-3-pirrolidinona o una cetona apropiada. Los compuestos de la invención de Fórmula (I) pueden contener un anillo de espiroazepina cuando $k + m = 3$. Los compuestos que contienen espiroazepina se pueden sintetizar mediante los procedimientos descritos resumidamente en el Esquema 1, Esquema 4 o Esquema 6 revelados en la presente memoria partiendo de *N*-Boc-hexahidro-1*H*-azepin-4-ona o una cetona apropiada. Los compuestos de la invención de Fórmula (I) pueden contener un anillo de espiro-3-piperidina cuando $k + m = 2$. Los compuestos que contienen espiro-3-piperidina se pueden sintetizar mediante los procedimientos descritos resumidamente en el Esquema 1, Esquema 4 o Esquema 6 revelados en la presente memoria partiendo de *N*-Boc-3-piperidona o una cetona apropiada.

Los compuestos de la invención en los que $X = \text{NR}^{29}\text{COR}^2$, $\text{NR}^{29}\text{CO}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{-R}^2$ o $\text{NR}^{29}\text{CONHR}^2$ se pueden sintetizar a partir de compuestos intermedios de anilina, por ejemplo, anilina 10D, mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Es posible sintetizar otros compuestos intermedios de anilina usando el Esquema 7 a partir de 1,2-dihidroxi-4-nitrobenzoceno para $W = \text{O}$ o 2-(2-hidroxietil)-4-nitrofenol para $W = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$. Con el Esquema 6 y reemplazando la 2-hidroxi-5-nitroacetofenona por 5-bromo-2-hidroxi-acetofenona, se pueden sintetizar compuestos intermedios de anilina en los que $W = \text{CH}_2\text{CH}_2$, COCH_2 , CHOHCH_2 . Los correspondientes compuestos intermedios de fenol se pueden sintetizar a partir de 2,5-dihidroxiacetofenona, 2-(2-hidroxi-etil)-benzoceno-1,4-diol o trihidroxibenceno, y usarlos en la síntesis de los ejemplos en los que $X = \text{OR}^2$ o $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquil})\text{-R}^2$ mediante procedimientos estándar.

Los compuestos intermedios de bromo, por ejemplo, 1C, 8C, 8D, 8E, de la preparación de los compuestos de la invención se pueden acoplar con derivados de piperidina, pirrolidina o piperazina en condiciones de Buchwald (ligando de fosfina (BINAP o $n\text{Bu}_3\text{P}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Cs_2CO_3 , *o*-xileno, 120°C), dando los ejemplos de *N*-pirrolidina, piperidina o piperazina de la invención.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son útiles, entre otras cosas, como agentes terapéuticos. En particular, los compuestos son útiles para interactuar con el receptor H_3 . En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades y trastornos tales como los revelados en la presente memoria, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En una realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de H_3 que comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para provocar la inhibición eficaz. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar para tratar enfermedades y trastornos tales como narcolepsia u otros trastornos del sueño y de la vigilia, tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y el trastorno del sueño por el trabajo en turnos; trastornos de la conducta alimentaria, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, alteración de la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareos por movimiento, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios (tales como el asma), inflamación e infarto de miocardio. En ciertas realizaciones, los compuestos se pueden administrar para tratar la narcolepsia u otros trastornos del sueño y de la vigilia tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y el trastorno del sueño por el trabajo en turnos; obesidad, trastornos de la cognición, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y demencia. En otras realizaciones, los compuestos se pueden administrar para tratar la narcolepsia u otros trastornos del sueño y de la vigilia tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y el trastorno del sueño por el trabajo en turnos; o se pueden usar para tratar la obesidad, o se pueden usar para tratar trastornos de la cognición, o se pueden usar para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), o se pueden usar para tratar la demencia.

Ya sea ha demostrado o se espera demostrar que los compuestos de la invención inhiben el receptor H_3 y, por tanto, su utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en la presente memoria. Dichas utilidades se pueden determinar, por ejemplo, mediante los siguientes ensayos, como se indica a continuación. La intención de los mismos no es, ni debe interpretarse como, restrictiva del alcance de la revelación.

Ensayos con H_3 de rata:

Desarrollo de la línea celular y preparación de membranas. Se amplificó por PCR el ADNc del receptor H_3 de rata a partir ARN transcrito inversamente combinado de tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado y corteza prefrontal de rata con una secuencia correspondiente a los pares de bases #n.º 338-1672 del archivo de GenBank #NM_053506, que codifica el receptor H_3 de histamina de rata completo, de 445 aminoácidos. Éste se introdujo mediante ingeniería genética en el vector de expresión en mamíferos pIRES-neo3, que se transfectó de forma estable en la línea celular CHO-A3 (Euroscreen, Bélgica), seguido de la selección de los clones mediante dilución limitante. Se recogieron las células y se congelaron los sedimentos celulares (-80°C). Se volvieron a suspender los sedimentos celulares en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5 con EDTA 5 nM y un cóctel de inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Tablets,

Roche Diagnostics). Se lisaron las células con un homogeneizador de células Polytron y se centrifugó la suspensión a 1000 x g durante 10 minutos a 4°C. Se desechó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Se lavó este sedimento de membranas en tampón de membranas que contenía Tris-HCl 50mM, pH 7,5 con EDTA 0,6mM, MgCl₂ 5mM y los inhibidores de proteasas, se volvió a centrifugar como anteriormente y se volvió a suspender el sedimento final en tampón de membranas más sacarosa 250mM y se congeló a -80°C.

Unión de radioligandos. Se volvieron a suspender las membranas en Tris HCl 50mM (pH 7,4), MgCl₂ 5mM, ASB al 0,1%. Se incubaron las suspensiones de membranas (10 µg de proteína por pocillo) en una placa de microvaloración de 96 pocillos con [³H]-*N*-alfa-metilhistamina (concentración final de aproximadamente 1nM), los compuestos de prueba a diferentes concentraciones (0,01nM-30µM) y perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) en un volumen final de 80 µl durante 4 horas a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Se determinó la unión inespecífica en presencia de clobenpropit 10µM. Se midió el radioligando unido al receptor, y por tanto, próximo a las cuentas de centelleo, utilizando un contador de centelleo MicroBeta.

Unión de GTPγS. Se volvieron a suspender las membranas en HEPES 20mM pH 7,4 que contenía: EDTA 1mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 100mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 5mM. Para la medición de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración de 96 pocillos con 10 µg/pocillo de proteínas de membrana, GDP 5µM, perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1nM). Tras la incubación durante 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microvaloración a 1000 x g durante 5 minutos y se realizó el recuento de la radiactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. Se determinó la unión inespecífica en presencia de GTP 10µM. La disminución de [³⁵S]-GTPγS unido indica la actividad agonista inversa del receptor H₃ en este ensayo. La actividad antagonista de los compuestos de prueba se determinó en un experimento similar con las siguientes condiciones. Se volvieron a suspender las membranas en HEPES 20mM, pH 7,4, que contenía: EDTA 1mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 200mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 20mM. Se incubaron las membranas con 10 µg/pocillo de proteínas de membrana en una placa de microvaloración con concentraciones crecientes de los compuestos de prueba, GDP 20µM, perlas de centelleo por proximidad y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1nM) además de *R*-alfa-metilhistamina 30nM. Se incubaron las placas de microvaloración y se procesaron como se describió anteriormente. Una disminución de la unión de [³⁵S]-GTPγS estimulada con *R*-alfa-metilhistamina indica la actividad antagonista del receptor H₃ en este ensayo.

Ensayos con H3 humano:

Procedimientos: Se recogieron células CHO que expresaban de manera estable el receptor H₃ humano (GenBank: NM_007232) y se congelaron los sedimentos (-80°C). Se volvieron a suspender los sedimentos celulares en Tris-HCl 5mM, pH 7,5 con EDTA 5nM y un cóctel de inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Se lisaron las células con un homogeneizador de células Polytron y se centrifugó la suspensión a 1000 x g durante 10 minutos a 4°C. Se desechó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Se lavó este sedimento de membranas en tampón de membranas que contenía Tris-HCl 50mM, pH 7,5 con EDTA 0,6mM, MgCl₂ 5mM y los inhibidores de proteasas, se volvió a centrifugar como anteriormente y se volvió a suspender el sedimento final en tampón de membranas más sacarosa 250mM y se congeló a -80°C.

Unión de radioligandos. Se volvieron a suspender las membranas en Tris HCl 50mM (pH 7,4), MgCl₂ 5mM, ASB al 0,1%. Se incubaron las suspensiones de membranas (10 µg de proteína por pocillo) en una placa de microvaloración de 96 pocillos con [³H]-*N*-alfa-metilhistamina (concentración final de aproximadamente 1nM), los compuestos de prueba a diferentes concentraciones (0,01nM-30µM) y perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) en un volumen final de 80 µl durante 4 horas a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Se determinó la unión inespecífica en presencia de clobenpropit 10µM. Se midió el radioligando unido al receptor, y por tanto, próximo a las cuentas de centelleo, utilizando un contador de centelleo MicroBeta.

Unión de GTPγS. Se volvieron a suspender las membranas en HEPES 20mM pH 7,4, que contenía: EDTA 1mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 100mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 5mM. Para la medición de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración de 96 pocillos con 10 µg/pocillo de proteínas de membrana, GDP 5µM, perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1nM). Tras la incubación durante 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microvaloración a 1000 x g durante 5 minutos y se realizó el recuento de la radiactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. Se determinó la unión inespecífica en presencia de GTP 10µM. Una disminución de [³⁵S]-GTPγS unido indica la actividad agonista inversa del receptor H₃ en este ensayo. La actividad antagonista de los compuestos de prueba se determinó en un experimento similar con las siguientes condiciones. Se volvieron a suspender las membranas en HEPES 20mM, pH 7,4, que contenía: EDTA 1mM, 0,17 mg/ml de ditiotreitól, NaCl 200mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 20mM. Se incubaron las membranas con 10 µg/pocillo de proteínas de membrana en una placa de microvaloración con concentraciones crecientes de los compuestos de prueba, GDP 20µM, perlas de centelleo por proximidad y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1 nM) además de *R*-alfa-metilhistamina 30nM. Las placas de microvaloración se incubaron y se procesaron como se describió anteriormente. La disminución de la unión de [³⁵S]-GTPγS estimulada con *R*-alfa-metilhistamina indica la actividad antagonista del receptor H₃ en este ensayo.

A continuación, se exponen otros ensayos que se pueden usar en relación con la presente invención. Los ejemplos de la presente invención se pueden probar en los siguientes modelos *in vivo*:

Evaluación de la actividad de estimulación del despertar en ratas

5 La metodología utilizada para la evaluación de la actividad de estimulación del despertar de los compuestos de prueba se basa en la descrita por Edgar y Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **283**: 757-769, 1997, y se incorpora en la presente memoria en su totalidad por referencia.

Ya sea ha demostrado o se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para la actividad de estimulación del despertar.

10 **Modelo de dipsogenia:** Inhibición del consumo de agua inducido por agonistas de histamina en ratas. La histamina y el agonista selectivo de H₃ (R)- α -metilhistamina (RAMH) inducen el comportamiento de consumo de agua en ratas cuando se administran por vía periférica o por vía central (Kraly, F. S., June, K. R. 1982 *Physiol. Behav.* 28: 841; Leibowitz, S. F. 1973 *Brain Res.* 63: 440; Ligneau X., Lin, J-S., Vanni-Mercier G., Jouvet M., Muir J. L., Ganellin C. R., Stark H., Elz S., Schunack W., Schwartz, J-C. 1998 *J Pharmacol. Exp. Ther.* 287: 658-666; Clapham, J. y Kilpatrick G. J. 1993 *Eur. J. Pharmacol.* 232: 99-103), un efecto que es bloqueado por los antagonistas del receptor H₃ tioperamida y ciproxifán. Ya sea ha demostrado o se espera los compuestos de la invención bloqueen el comportamiento de consumo de agua inducido por RAMH.

Discriminación de objetos nuevos: la discriminación de objetos nuevos (DON; también conocida como reconocimiento de objetos nuevos) es un ensayo para la memoria de reconocimiento visual a corto plazo, descrito por primera vez por Ennaceur y Delacour (Ennaceur, A. y Delacour, J. (1988) *Behav. Brain Res.* 31: 47-59).

20 **Reconocimiento social:** el reconocimiento social (RS) es un ensayo para la memoria (olfativa) social a corto plazo, descrito por primera vez por Thor y Holloway (1982). Thor y D. Holloway, W. (1982) *J. Comp. Physiol. Psychol.* 96: 1000-1006.

Ya se ha demostrado o se espera que los compuestos de la invención provoquen la inhibición del H₃ y, por tanto, su utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en la presente memoria.

25 En la Tabla A, se enumeran los datos de unión a H₃ humano y de rata para los Ejemplos 1 a 133 de la presente invención. Las constantes de unión (K_i) para los Ejemplos 1 a 133 en los procedimientos de H₃ humano y de H₃ de rata descritos en la presente memoria se expresan mediante el siguiente descriptor para indicar los siguientes intervalos: “+++” es inferior a 200nM; “++” es 200-1000nM; “+” es > 1000nM.

Tabla A

Ejemplo	K_i humana (nM)	K_i de rata (nM)
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	++	
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++

30

(Continuación)

Ejemplo	K_i humana (nM)	K_i de rata (nM)
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	+++
39	+++	+++
40	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	K_i humana (nM)	K_i de rata (nM)
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++
51	+++	+++
52	+++	+++
53	+++	+++
54	+++	+++
55	+++	+++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	+++
60	+++	
61	+++	
62	+++	
63 (ref)	+++	
64 (ref)	+++	
65	+++	+++
66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	+++
69	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	+++
74	+++	+++
75	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	K_i humana (nM)	K_i de rata (nM)
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	++
79	++	++
80	+++	++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	++	+++
89	+++	+++
90	+++	++
91	+++	+++
92	++	+
93	++	+
94	++	++
95	+	+
96	++	++
97	+	++
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+++	+++
104	+++	+++
105	+++	++
106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	K_i humana (nM)	K_i de rata (nM)
109	+++	+++
110	+++	+++
111	+++	+++
112	+++	+++
113	+++	+++
114	+++	+++
115	+++	+++
116	+++	+++
117	+++	+++
118	+++	+++
119	+++	+++
120	+++	+++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+++	+++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	+++
131	++	+++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	+++
135	+++	+++

En la Tabla B, se enumeran los datos de unión a H₃ humano y de rata para los Ejemplos 136 a 362 de la presente invención. Las constantes de unión (K_i) para los Ejemplos 136 a 362 en los procedimientos de H₃ humano y de H₃ de rata descritos en la presente memoria se expresan mediante el siguiente descriptor para indicar los siguientes intervalos: "+++” es inferior a 200nM; “++” es 200-1000nM; “+” es > 1000nM.

5

Los compuestos de la Tabla B se prepararon mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, los descritos en la presente memoria o mediante modificaciones de estos procedimientos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Las rutas de síntesis generales para preparar los ejemplos de la Tabla B se muestran en los esquemas de la presente memoria. Los reactivos y los materiales de partida se pueden adquirir comercialmente o se pueden sintetizar

10

fácilmente mediante técnicas ampliamente conocidas por los expertos habituales en la técnica.

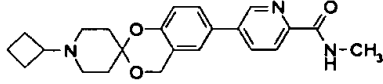
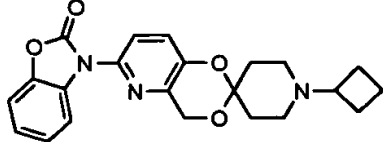
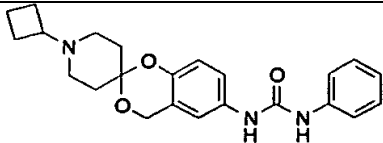
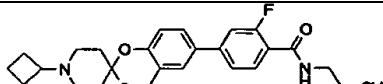
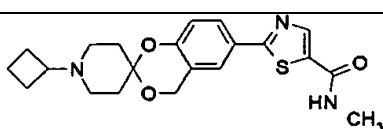
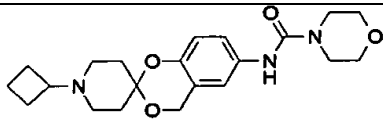
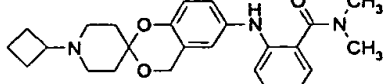
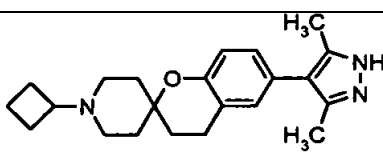
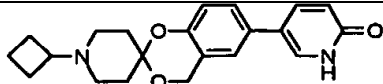
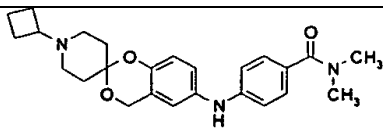
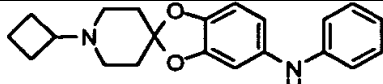
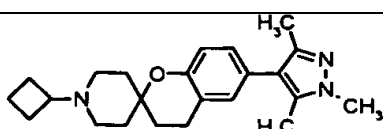
Tabla B

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
136		57-61	352	+++	+++
137		145-149	415	+++	++
138		241-243	350	+++	+++
139		120-122	359	+++	+++
140		145-147	421	+++	+++
141		145-147	441	+++	+++
142		156-158	430	+++	+++
143		181-183	343	+++	+++
144		216-220	366	+++	+++
145		ND	336	+++	+++
146		152-155	388	+++	+++
147		215-217	439	+++	+++

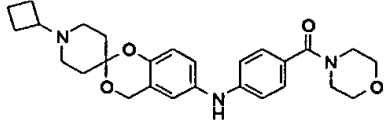
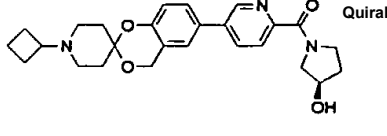
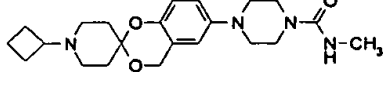
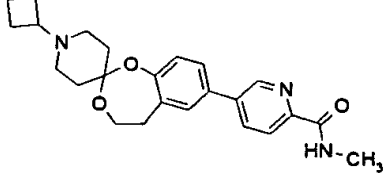
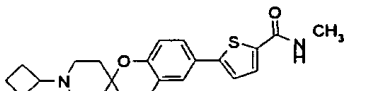
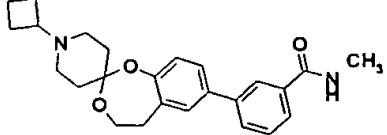
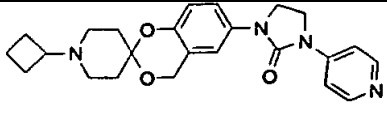
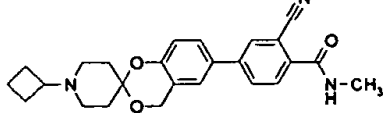
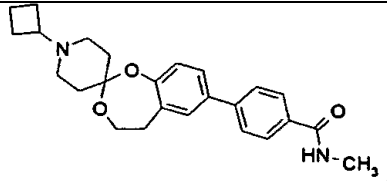
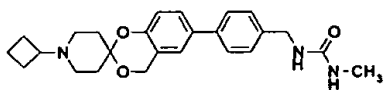
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
148		178-181	449	+++	+++
149		215-217	380	+++	+++
150		180-182	380	+++	+++
151		186-187	344	+++	> 300nM
152		172-174	380	+++	+++
153		212-215	404	+++	+++
154		206-208	404	+++	+++
155		156-158	451	+++	+++
156		67-69	392	+++	+++
157		170-172	419	+++	+++
158		213-215	403	+++	+++
159		60-63	464	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
160		208-210	394	+++	+++
161		67-70	394	+++	++
162		229-231	394	+++	+++
163		166-168	441	+++	+++
164		200-203	400	+++	+++
165		238-240	388	+++	++
166		50-53	422	+++	+++
167		86-88	352	+++	+++
168		145-147	353	+++	+++
169		66-74	422	+++	+++
170		238-240	337	+++	+++
171		47-49	366	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
172		79-84	464	+++	+++
173		100-101	450	+++	+++
174		59-62	401	+++	+++
175		141,0-142,2	408	++	+
176		215-219	399	+++	+++
177		100,2-102,5	407	++	+
178		185-189	421	+++	+++
179		ND	418	+++	+++
180		155,6-157,3	407	++	+
181		205-206,5	422	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
182		193-195	447	+++	+++
183		97-99	366	+++	+++
184		201-203	428	+++	++
185		220-222	428	+++	+++
186		216-217	428	+++	+++
187		106-108	380	+++	+++
188		65-67	378	+++	+++
189		102-103	364	+++	+++
190		69-71	380	+++	++
191		120-121	463	+++	+++
192		99,5-100,5	467	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
193		158-160	435	+++	+++
194		78-80	465	+++	+++
195		113-114	438	+++	+++
196		179-180	428	+++	+++
197		82,9-84,3	459	+++	+++
198		101-103	368	+++	+++
199		140-143	368	+++	+++
200		110-112	354	+++	+++
201		85-87	463	+++	+++
202		107-108,5	455	+++	+++
203		206-207	381	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
204		175-177	469	+++	+++
205		174,0-176,2	407	+++	+++
206		90,4-92,6	461	+++	+++
207		195-197	420	+++	+++
208		188-189	466	+++	++
209		218-219	436	+++	+++
210		208-210	419	+++	+++
211		70,2-71	461	+++	+++
212		82-83,3	461	+++	+++
213		128-130	448	+++	+++
214		ND	345	+++	+++
215		114-116	464	+++	+++

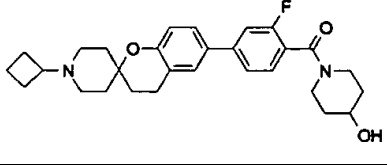
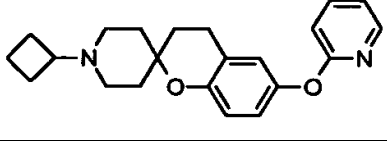
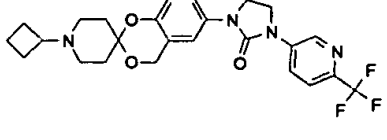
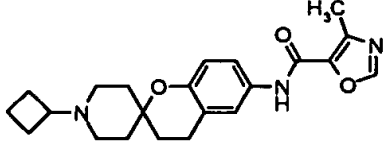
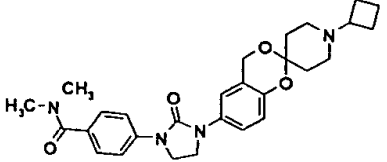
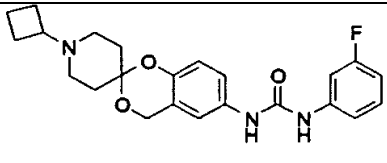
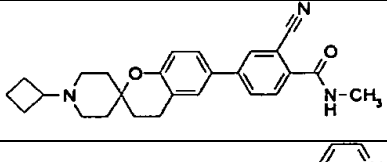
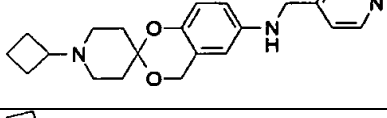
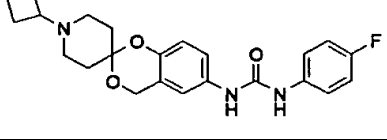
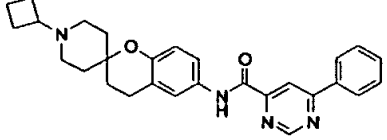
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
216		143-145	457	++	+++
217		190-192	453	+++	+++
218		201-203	398	+++	+++
219				+++	+++
220		212,6-214,2	429	+++	+++
221		192-193	414	+++	+++
222		105,2-106,9	481	+++	+++
223		237-239	375	+++	+++
224		186-188	402	+++	+++
225		276-277	427	+++	+++
226		110-112	427	+++	+++
227		227-228	382	+++	++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
228		173-174	354	++	++
229		182-185	418	+++	+++
230		66,8-67,5	475	+++	+++
231		168,5-169,9	437	+++	+++
232		144,2	425	+++	+++
233		59,8-60,9	449	+++	+++
234		280-282	494	+++	+++
235		192-193	415	+++	+++
236		56-58	391	+++	+++
237		94,7-95,6	405	+++	+++
238		78,5-79,8	435	+++	+++
239		53-55	494	+++	++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
240		102,8-104,6	479	+++	+++
241		232-234	351	+++	+++
242		222-224	489	+++	+++
243		169-171	382	+++	+++
244		243-245	491	+++	+++
245		227-228	412	+++	+++
246		80-82	416	+++	+++
247		45-48	366	+++	+++
248		237-238	412	+++	+++
249		153-155	455	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
250		63-65	408	+++	+++
251		150-152	476	+++	+++
252		249-251	462	+++	+++
253		53-55	394	+++	+++
254		122-124	416	+++	+++
255		124,6-126,4	451	+++	+++
256		64,9-65,4	471	+++	+++
257		255-257	351	+++	+++
258		100,4-102,2	463	+++	+++
259		234-235	385	+++	+++
260		76,3-78,2	457	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
261		78,6-80,4	459	+++	+++
262		125,0-126,3	473	+++	+++
263		94-96	477	+++	+++
264		49-51	471	+++	++
265		233-235	429	+++	+++
266		95-97	427	+++	+++
267		175-176	410	+++	+++
268		213-215	365	+++	+++
269		233-235	365	+++	+++
270		109-111	384	+++	+++
271		222-224	386	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
272		70-72	445	+++	+++
273		266-268	351	+++	+++
274		264-266	463	+++	+++
275		66,8-68,4	445	+++	+++
276		194,6-195,8	463	+++	+++
277		168-169	397	+++	+++
278		260-262	396	+++	+++
279		206,5-207,5	429	+++	+++
280		186-188	365	+++	+++
281		255-257	408	+++	+++
282		179-181	407	+++	+++
283		60,8-62,3	386	+++	+++
284		138-140	465	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
285		206-208	408	+++	+++
286		175-177	370	+++	+++
287		153-155	415	+++	+++
288		115-116	398	+++	+++
289		213-215	379	+++	+++
290		115-117	407	+++	+++
291		187-188	397	+++	+++
292		141-143	422	+++	+++
293		107-110	477	+++	+++
294		ND	467	+++	+++
295		182,5-183,5	469	+++	+++
296		191-193	408	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
297		198-199	381	+++	+++
298		142,4-144,3	428	+++	+++
299		154,6-156,4	476	+++	+++
300		ND	469	+++	+++
301		221-222	421	+++	+++
302		191-192	419	+++	+++
303		225-227	449	+++	+++
304		173-175	381	+++	+++
305		85-87	365	+++	+++
306		232-234	451	+++	+++
307		132-135	441	+++	+++
308		174-175	414	+++	+++
309		234-236	449	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
310		174-176	457	+++	+++
311		155,5-157,3	465	+++	+++
312		135-137	463	+++	+++
313		205-207	465	+++	+++
314		213-215	423	+++	+++
315		184-185	394	+++	+++
316		232-234	436	+++	+++
317		ND	366	+++	+++
318		ND	414	+++	+++
319		210,2-212,6	455	+++	+++
320		57-59	408	+++	+++
321		117-118	366	+++	+++

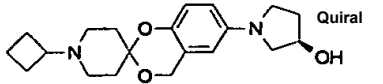
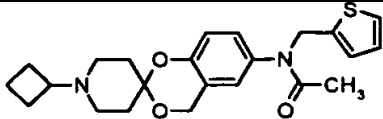
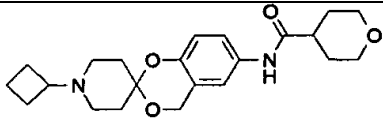
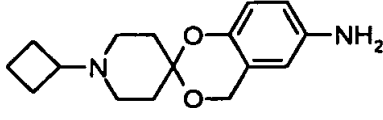
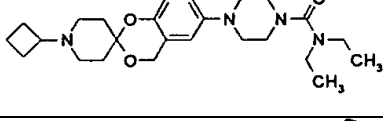
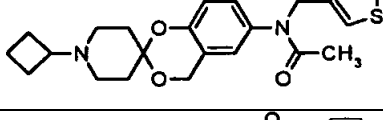
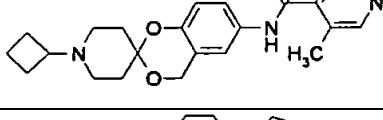
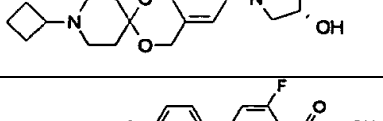
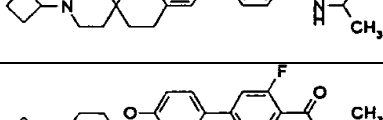
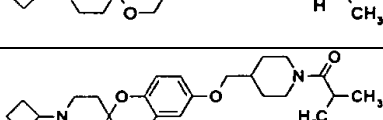
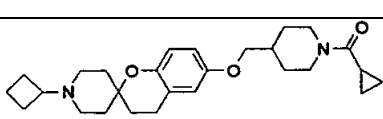
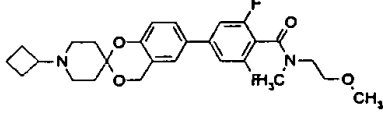

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
322		166-168	394	+++	+++
323		207-208	409	+++	+++
324		208,4-210,6	428	+++	+++
325		45-47	355	+++	+++
326		235-237	419	+++	+++
327		ND	392	+++	++
328		190,8-192,0	400	+++	+++
329		193,0-195,2	429	+++	+++
330		234-235	472	+++	+++
331		170-172	394	+++	+++
332		231-232	470	+++	+++
333		167-169	394	+++	+++

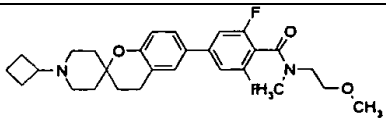
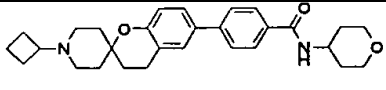
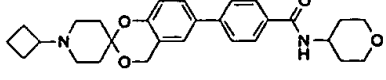
(Continuación)

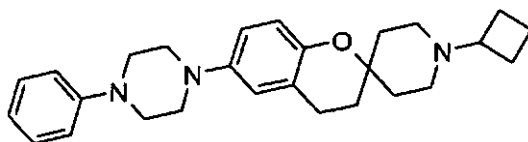
Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
334		ND	416	++	> 300 nM
335		159-161	449	+++	+++
336		101-102	371	+++	+++
337		58-60	439	+++	+++
338		249-250	419	+++	+++
339		231-233	399	+++	+++
340		ND	413	+++	+++
341		194-195	447	+++	+++
342		77,9-80,0	386	+++	+++
343		77,9-79,9	386	+++	+++
344		112-113	371	+++	+++
345		254-255	419	+++	+++
346		198-199	449	+++	+++

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
347		70,2-72,2	345	+++	+++
348		119-120	413	+++	+++
349		228-229	387	+++	+++
350		160-162	275	++	++
351		113,0-116,1	443	+++	+++
352		101-102	413	+++	+++
353		209-210	394	+++	+++
354		72,6-74,9	345	+++	+++
355		131-132	437	+++	+++
356		146,5-148	439	+++	+++
357		130-132	441	+++	+++
358		128-130	439	+++	+++
359		78-80	487	+++	+++

(Continuación)

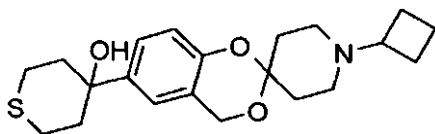
Ejemplo	Estructura	p.f. (°C)	EM (IES+) (M+H)	K _i de unión a H ₃ humano (nM)	K _i de unión a H ₃ de rata (nM)
360		100-102	485	+++	+++
361		205-207	461	+++	+++
362		216-218	463	+++	+++

Procedimiento de acoplamiento general para las heterocicloalquilaminas de R2**Ejemplo 363**

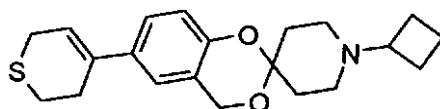
- 5 Procedimiento A: se desgasificó una mezcla de **8E** (1'-ciclobutil-6-bromo-3,4-dihidroespiro(cromeno-2,4'-piperidina) (0,34 g, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (0,49 g, 1,5 eq.), Pd(OAc)₂ (0,02 g, 0,1 eq.) y 1-fenilpiperazina (0,49 g, 3,0 eq.) en *o*-xileno (8,0 ml) con N₂ durante 2 min. Luego se añadió tributilfosfina al 10% en hexano (0,30 g, 0,15 eq.). Se calentó la reacción hasta 120°C durante 12 h bajo N₂ (se usó una CLAR para monitorizar la reacción). Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A., se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró. Se diluyó el material en bruto con CH₂Cl₂, se lavó con solución de NaHCO₃, solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Una CCF prep. usando MeOH al 10% en CH₂Cl₂ con *i*PrNH₂ al 0,5% seguida de la cristalización con MeOH-éter dio el Ejemplo 363 (0,060 g): EM *m/z* 418 (M+H), p.f.: 173-5°C.

Procedimiento B: una mezcla de **8E** (0,34 g, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (0,49 g, 1,5 eq.), Pd(OAc)₂ (0,02 g, 0,1 eq.) y 1-fenilpiperazina (0,49 g, 3,0 eq.) tributilfosfina al 10% en hexano (0,30 g, 0,15 eq.) en *o*-xileno (8,0 ml).

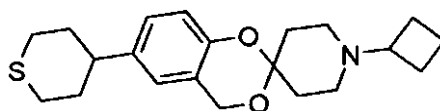
- 15 **Procedimiento general para el heterocicloalquilo de R2**



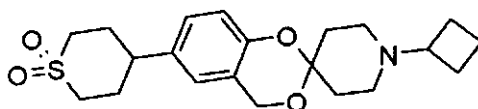
- 20 **Ejemplo 465.** A **1C** (1,00 g, 2,96 mmol) en éter (10 ml)/THF (40 ml) bajo N₂ a -78°C, se añadió *n*-BuLi 2,5M (2,36 ml, 5,91 mmol) en gotas. Tras agitar durante 45 min, se añadió tetrahidropiran-4-ona (0,687 g, 5,91 mmol) en THF (5 ml), se agitó durante 1 h a -78°C y se detuvo con agua. Se dividió la reacción entre DCM/agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto usando una columna de una sola etapa (metanol al 3-5%/DCM) y se concentró, dando el Ejemplo 465 (0,847 g, 76%); p.f.: 174-176°C; EM *m/z* 376 (M+H).



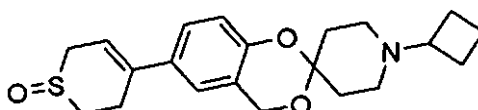
- 25 **Ejemplo 466.** Al Ejemplo 465 en DCM (20 ml), se añadió TFA (3 ml) en gotas. Tras agitar durante 30 min a T.A., se concentró la mezcla. Se dividió el producto entre DCM/carbonato sódico 1N, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, dando el Ejemplo 466 (0,770 g, 95%); p.f.: 162-163°C; EM *m/z* 358 (M+H).



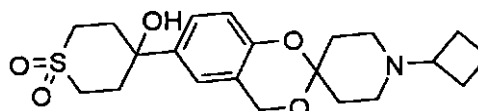
5 **Ejemplo 480.** Al Ejemplo 466 (0,770 mg, 2,15 mmol) en metanol (5 ml)/DCM (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(OH)₂ al 20%/C, húmedo al 50% (10:40:50, hidróxido de paladio, negro de carbón, agua) (0,302 g) y se hidrogenó la reacción en un aparato de Parr a 275,8 kPa durante 1 h, y se filtró a través de celite. Se purificó el producto usando una columna de una sola etapa (metanol al 5%/DCM) y se recrystalizó en DCM/éter, dando el Ejemplo 466 (0,674 g, 87%); p.f.: 153-155°C; EM *m/z* 360 (M+H).



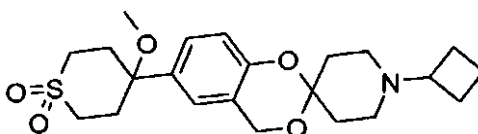
10 **Ejemplo 489.** Al Ejemplo 480 (0,235 g, 0,654 mmol) en ácido acético (6 ml) a 0°C, se añadió peróxido de hidrógeno ac. al 50% (peróxido de hidrógeno:agua (1:1)) (6,5 ml), se calentó a T.A. durante una noche y se concentró. Se dividió la reacción entre diclorometano/carbonato sódico 1N, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto usando placas de CCF prep. (metanol al 10%/diclorometano) y se recrystalizó en metanol/éter, obteniéndose 0,049 g (19%); p.f.: 210-211°C; EM *m/z* 392 (M+H).



15 **Ejemplo 461.** Al Ejemplo 466 (0,473 g, 1,32 mmol) en DCM (10 ml), se añadió ácido *m*-clorobenzoico (0,52 g, 3,0 mmol) a 0°C y se calentó hasta la T.A. durante 1 h. Se lavó la reacción con carbonato sódico 1N/agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Se purificó el producto usando placas de CCF prep. (metanol al 10%/DCM) y se concentró, obteniéndose 0,065 g (13%); p.f.: 155-158°C; EM *m/z* 374 (M+H).

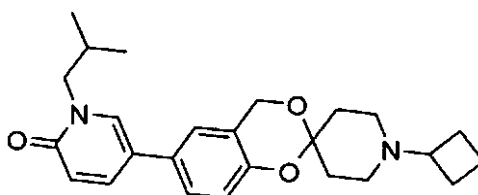


20 **Ejemplo 517.** Este compuesto se sintetizó a partir del **Ejemplo 465** con las condiciones usadas para el Ejemplo 489. p.f.: 240-241°C; EM *m/z* 408 (M+H).

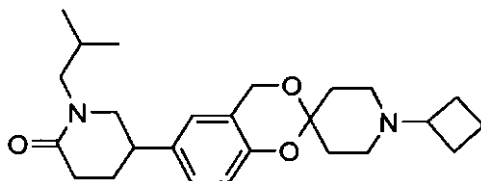


25 **Ejemplo 542.** Al Ejemplo 517 en DMF (2 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%) (0,00842 g, 0,210 mmol), seguido de metilioduro (0,0179 ml, 0,287 mmol) y se calentó la reacción a 65°C durante 1 h. Se diluyó la reacción con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto usando placas de CCF prep. (metanol al 5%/DCM), se concentró y se trituró con éter/hexanos, obteniéndose 0,041 g (51%); p.f.: 199-201°C; EM *m/z* 422 (M+H).

30

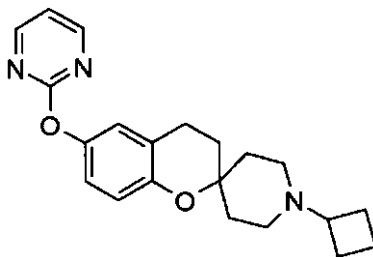


5 **Ejemplo 562.** A un matraz de fondo redondo, se añadió 5-bromo-1-isobutil-1*H*-piridin-2-ona (266 mg, 1,16 mmol), 4-[6-(1'-ciclobutil-4*H*-espiro(1,3-benzodioxin-2,4'-piperidinil))-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (468 mg, 1,21 mmol), tetraquis(trifenil-fosfin)paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol), carbonato de potasio (479 mg, 3,47 mmol), 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (8 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 h, se enfrió hasta la T.A. y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). Se lavó con agua (20 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante CLAR prep., dando 250 mg (53%) del Ejemplo 562. p.f. = 182-190 (sal HCl); EM: *m/z* 409 (M+1).



10 **Ejemplo 564.** A una botella de Parr, se añadió el Ejemplo 562 (230 mg, 0,563 mmol), rodio al 5% sobre polvo de alúmina (Rh al 5%/Al₂O₃, 159 mg, 0,0772 mmol) y MeOH (15 ml). Se hidrogenó la mezcla de reacción a 344,75 kPa durante 16 h, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se eluyó con MeOH. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante CCF prep. (MeOH al 5% en CH₂Cl₂), dando 220 mg (95%) del Ejemplo 564. p.f.= 98-103°C (sal HCl); EM: *m/z* 413 (M+1).

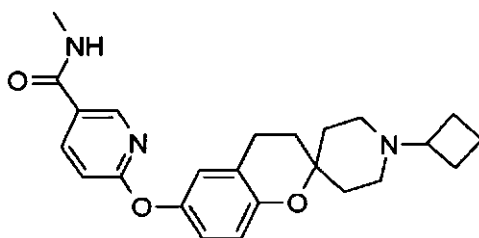
Procedimientos generales para X = OR²



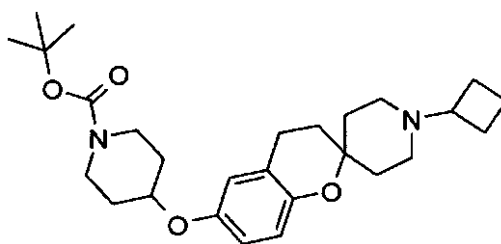
15 **Ejemplo 400.** A una solución de 1'-ciclobutil-6-hidroxi-3,4-dihidroespiro-[2*H*-benzopirano-2,4'-piperidina] (250 mg, 0,91 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), se añadió NaH (44 mg, 1,8 mmol) a T.A. Tras agitar durante 30 min a T.A., se añadió 2-cloropirimidina (209 mg, 1,83 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 1 h, y se vertió en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución de salmuera (proporción 1:1, 200 ml). Se extrajo la capa acuosa 3 veces con DCM y se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía ISCO (40 g) usando metanol del 4 al 11,6% en cloruro de metileno, obteniéndose un producto puro. Se volvió a disolver el producto puro en cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando un producto oleaginoso. Se disolvió el producto oleaginoso en acetato de etilo y se trató con HCl 2M en éter (2,5 ml) y se evaporó al vacío, y se añadió acetato de etilo recién preparado dos veces y se evaporó. Se trituró el sólido blanco de una mezcla de éter y hexano (proporción 1:1, 25 ml) y se secó a 87°C en un ChemDry durante una noche, produciendo el Ejemplo 400 en forma de un sólido de color blanco roto (273 mg, 80%, pureza del 94%). p.f.: 258-260°C (éter-hexano). EM *m/z* = 352 (M+H).

20

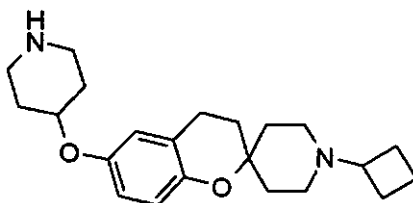
25



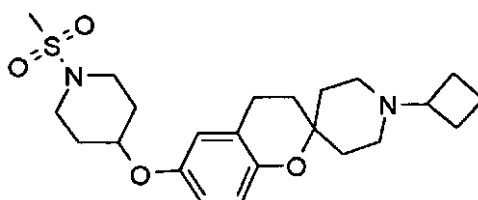
30 El **Ejemplo 401** se sintetizó a partir de 1'-ciclobutil-6-hidroxi-3,4-dihidro-espiro-[2*H*-benzopirano-2,4'-piperidina] (250 mg, 0,91 mmol) y 2-cloro-*N*-metil-nicotinamida (312 mg, 1,83 mmol), usando condiciones similares a las del Ejemplo 400. p.f.: 245-247°C (cloruro de metileno, éter y hexano). EM *m/z* = 408 (M+H).



5 **Ejemplo 417.** Se enfrió una solución de 1'-ciclobutil-6-hidroxi-3,4-dihidro-espiro-[2*H*-benzopirano-2,4'-piperidina] (3,00 g, 11 mmol) y *tert*-butil-éster de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (2,65 g, 13,2 mmol) en THF (30 ml) hasta 5°C, y se añadieron trifenilfosfina (3,45 g, 13,2 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3,03 g, 13,2 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. Durante la reacción, se añadieron cantidades adicionales de *tert*-butiléster de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (420 mg), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,5 g) y trifenilfosfina (1,5 g). Se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se purificó mediante cromatografía ISCO (120 g), usando metanol del 5 al 10% en cloruro de metileno, produciéndose 1'-ciclobutil-6-(piperidin-1-*tert*-butiléster de ácido carboxílico-4-iloxi)-3,4-dihidroespiro-[2*H*-benzopirano-2,4'-piperidina], (4,2 g, 74%). p.f.:118-120°C (cloruro de metileno, éter y hexano). EM m/z = 457 (M+H).

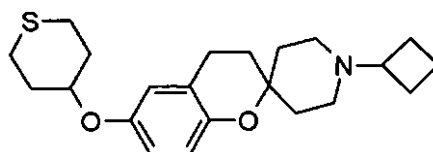


15 **Ejemplo 425.** Se trató una solución del Ejemplo 417 (4,2 g, 9,2 mmol) en cloruro de metileno (45 ml) con ácido trifluoroacético (12 ml, 156 mmol) a T.A. y luego se agitó a T.A. durante 1,5 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se añadió acetato de etilo recién preparado y se evaporó, dando un producto en bruto oleaginoso, 7,73 g, que, tras reposar a temperatura ambiente, formó un sólido. Se disolvió una pequeña cantidad del producto en bruto anterior en cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, proporcionando la base libre del producto. Se disolvió la base libre del producto en acetato de etilo (3 ml) y se trató con HCl 2M en éter (1,5 ml) y se evaporó al vacío. Se añadió acetato de etilo recién preparado dos veces y se concentró para luego cristalizarse en una mezcla de etanol, éter y hexano, produciendo un sólido color tostado como la sal HCl 2 del Ejemplo 425. p.f. > 320°C (etanol, éter y hexano). EM m/z = 357 (M+H).



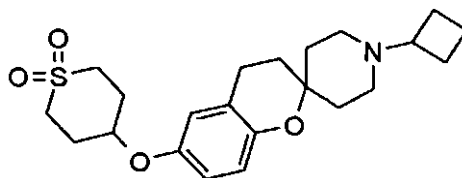
25 **Ejemplo 408.** A una solución de Ejemplo 425 (0,35 g, 0,99 mmol) en DDCM (3 ml), se añadió TEA (0,20 ml, 1,44 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,03 ml, 0,40 mmol) a 0°C, y luego se agitó a T.A. durante 1 h. Se detuvo la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la capa acuosa dos veces con cloruro de metileno. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, obteniéndose un material puro. Se disolvió el material puro en acetato de etilo y se trató con HCl 2M en éter (1,5 ml) y luego se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo recién preparado dos veces y se concentró al vacío, luego se cristalizó en una mezcla de etanol, éter y hexano, produciéndose el HCl del Ejemplo 408 (130 mg, 28%), p.f.: 252-254°C (etanol, éter y hexano), EM m/z = 435 (M+H).

30



35 **Ejemplo 457.** Se enfrió una solución de 1'-ciclobutil-6-hidroxi-3,4-dihidro-espiro-[2*H*-benzopirano-2,4'-piperidina] (0,80 g, 2,93 mmol) y tetrahidro-tiopirano-4-ol (0,39 g, 3,3 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml) hasta 0°C, y se añadieron trifenilfosfina (3,45 g, 13,2 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3,03 g, 13,2 mmol), y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se purificó mediante cromatografía

ISCO, usando una mezcla de metanol y cloruro de metileno, produciéndose el Ejemplo 457 (0,6 g, 55%). p.f.: 252-254°C (cloruro de metileno y metanol). EM m/z = 374 (M+H).

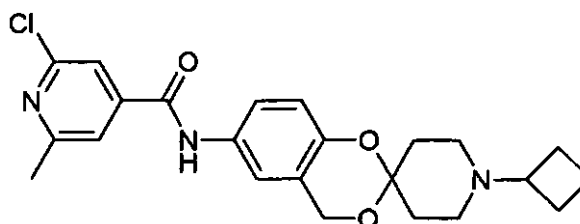


5 **Ejemplo 467.** Se enfrió una solución de Ejemplo 457 (0,3 g, 0,80 mmol) en ácido acético (7 ml) hasta 0°C y se añadió peróxido de hidrógeno (50% en agua), y luego se agitó a T.A. durante 6 h. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se dividió entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la capa acuosa 3 veces con DCM y se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ISCO (40 g) usando metanol del 5 al 10% en DCM, proporcionando un producto puro. Se disolvió el producto puro en acetato de etilo y se trató con HCl 2M en éter y se evaporó al vacío. Se añadió acetato de etilo recién preparado y se concentró, luego se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo, éter y hexano, y se secó, dando el Ejemplo 467 (270 mg, 83%). p.f.: 239-240°C (acetato de etilo, éter y hexano). EM m/z = 406 (M+H).

Procedimiento general para amidas

15 Empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 196 o usando DIC en lugar de DCC, es posible preparar los compuestos de amida de la invención mediante el acoplamiento del compuesto intermedio **10D** y ácido, seguido de una cromatografía en columna.

Ejemplo 196

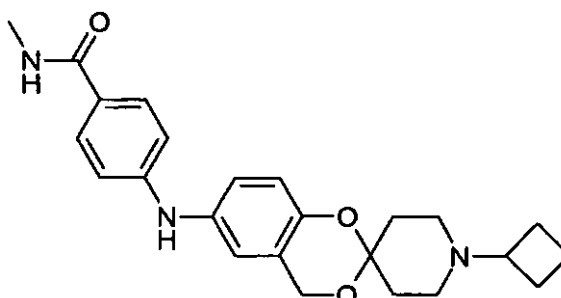


El compuesto **196** se preparó a partir del compuesto **10D** según el siguiente procedimiento.

20 A una solución que contiene ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (75 mg, 0,44 mmol) en THF (2 ml), se añadieron DCC (90 mg, 0,44 mmol), HOBt (59 mg, 0,44 mmol) y Et₃N (102 ul, 0,73 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min, y luego se añadió compuesto **10D** (0,1 g, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. Se dividió el residuo entre DCM y NaHCO₃ sat. (ac.). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en fase normal con una elución en gradiente de DCM a acetona al 30% en DCM, proporcionando el compuesto **196** (34 mg, 22%). p.f. = 179-180°C. RMN de ¹H (CD₃OD): 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 6H), 1,77 (m, 2H); CL-EM (IES+): 428 (M+H).

Procedimiento general para anilinas

Ejemplo 285

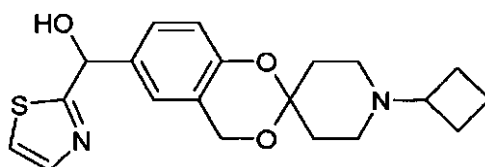


30 El Ejemplo **285** se preparó a partir del compuesto **10D** según el siguiente procedimiento:
Se mezclaron Compuesto **10D** (110 mg, 0,4 mmol), ácido 4-N-metilcarboxiamida-fenilborónico (215 mg, 1,2 mmol) y Cu(OAc)₂ en DCM (4 ml), y luego se añadió TEA (121 mg, 1,2 mmol) a la anterior mezcla azul. Se agitó la mezcla verde

resultante a presión ambiente a T.A. durante 2 días. Se colocó la mezcla resultante sobre una columna rellena de gel de sílice y se eluyó la columna con disolventes mixtos de DCM y MeOH, dando el Ejemplo **285**. p.f. = 206-208°C. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,62-7,58 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,7; 2,7$ Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 4H), 5,97 (cuasi t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,97 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,09-1,61 (m, 10H); CL-EM (IES+): 408 (M+H).

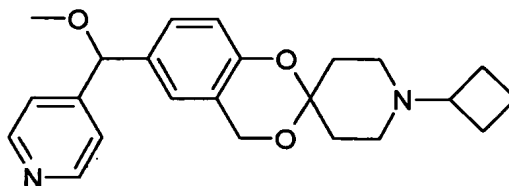
Procedimiento general para X = (alquilo C₁-C₃) opcionalmente sustituido con OH o OCH₃

Ejemplo 664



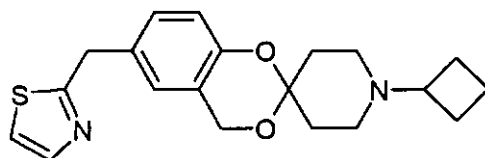
A una solución agitada del compuesto **1C** (0,6 g, 1,77 mmol) en THF (6 ml) a -78°C , se añadió *n*-BuLi (2,5M en hexano, 0,78 ml, 1,95 mmol) en gotas. La solución se volvió de color amarillo claro. Se agitó la mezcla a -78°C durante 5 min, tras lo que se añadió 2-tiazol-carboxialdehído (0,22 g, 1,95 mmol). Se continuó agitando a -78°C durante 10 min y luego se detuvo con NH_4Cl sat. a -78°C . Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-3% en DCM), dando el Ejemplo **664**: p.f. = 70-72°C. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,67 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,56 (sa, 1H), 2,73 (quint, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,45-2,26 (sa, 4H), 2,03-1,77 (m, 8H), 1,63 (m, 2H); CL-EM (IES+): 373 (M+H).

Ejemplo 724



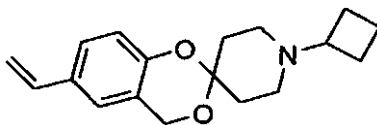
A una solución agitada del Ejemplo 683 (0,256 g, 0,7 mmol) en THF (3 ml), se añadió NaH (30%, 33 mg, 0,84 mmol). Cuando cesó la evolución del gas, se enfrió la mezcla hasta -75°C y se añadió yoduro de metilo (0,1 g, 0,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta -50°C y se trató mediante NaOH al 10% en H_2O , después se extrajo con EtOAc (x 2). Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 1-4% en DCM), dando el Ejemplo **724**: RMN de ^1H (CDCl_3) 8,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,71 (c, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,33 (m, 4H), 2,00-1,73 (m, 8H), 1,67-1,55 (m, 2H); CL-EM (IES+): 381 (M+H).

Ejemplo 696



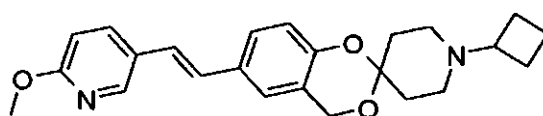
A una solución agitada del Ejemplo 664 (0,2 g, 0,52 mmol) en DCM (3 ml), se añadió TFA (0,15 ml, 2 mmol) seguido por trietilsilano (0,38 ml, 2,4 mmol). Se agitó la mezcla a 45°C durante 16 h, tras lo que se añadió más TFA (0,15 ml, 2 mmol) y trietilsilano (0,38 ml, 2,4 mmol). La reacción continuó a 45°C durante 4 días. Se vertió la mezcla en Na_2CO_3 al 10% y se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2 , gradiente de MeOH al 0-3% en DCM), dando el Ejemplo **696** (126 mg): RMN de ^1H (CDCl_3) 7,63 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,73 (c, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,46-2,26 (sa, 4H), 2,04-1,76 (m, 8H), 1,63 (m, 2H); CL-EM (IES+): 357 (M+H).

Ejemplo 528



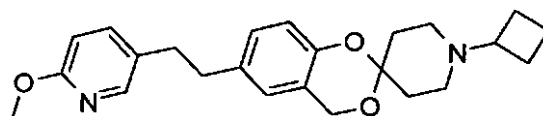
Etapa 1. Se desgasificó una mezcla de **1C** (2,0 g, 5,0 mmol), (2-etienil)tri-*n*-butilestaño (2,0 g, 6,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,50 g, 0,5 mmol), Cs₂CO₃ (2,40 g, 16 mmol) y Pd(*t*Bu)₃ (0,40 ml, 2,0 mmol) en tolueno (10,0 ml) con N₂ durante 3 min, luego se calentó hasta 80°C durante una noche. Se enfrió la reacción hasta la T.A., se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró. Se diluyó el residuo con 10 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de solución de KF 2,5M, y se agitó durante 1 h, y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), luego se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaHCO₃, solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La CCF prep. con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ dio el producto deseado (1,1 g, 70%). EM *m/z* 286 (M+H), p.f.: 108-110°C.

10



Etapa 2. Se calentó hasta 130°C durante 4 h una mezcla del producto de la etapa 1 (0,30 g, 1,0 mmol), dímero de D- μ -clorobis[5-cloro-2-[(4-clorofenil)(hidroxilimino-*k*N)metil]fenil-*k*C]paladio (40,0 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-2-metoxi-piridina (0,20 g, 1,0 mmol), K₂CO₃ (0,40 g, 3,0 mmol) y bromuro de tetra-*N*-butilamonio (0,17 g, 0,52 mmol) en DMF (2,0 ml). Se enfrió la reacción hasta la T.A., se filtró a través de celite, se lavó con DCM. Se lavó la solución de DCM con agua, solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La CCF prep. con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ dio el producto deseado (0,21 g, 48%). EM *m/z* 393 (M+H), p.f.: 144-6°C.

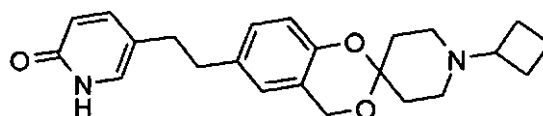
15



Etapa 3. **Ejemplo 522.** Se hidrogenó a 344,75 kPa bajo H₂ en un aparato de Parr durante 2 h una suspensión del producto de la etapa 2 (0,10 g, 0,20 mmol) y 80 mg de Pd(OH)₂/C al 20% en 2,0 ml de etanol y 2,0 ml de solución acuosa de HCl al 10%. Se filtró la solución a través de Celite bajo N₂, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró el disolvente. Se añadió solución de NH₄OH hasta un pH~10 al producto en bruto, se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron las capas de CH₂Cl₂ combinadas con solución de NaCl, se secaron y se concentraron. La CCF prep. con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ dio el Ejemplo 522 (0,055 g, 50%): EM *m/z* 395 (M+H), p.f.: 202-4°C.

20

25

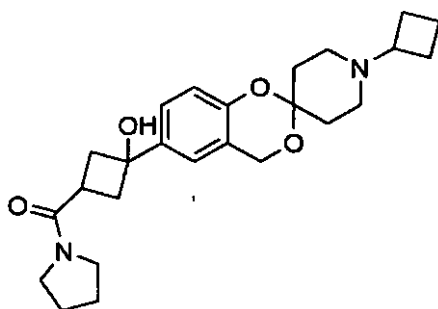


Etapa 4. **Ejemplo 528.** Se calentaron el Ejemplo 522 (80 mg, 0,20 mmol) y yoduro de sodio (60 mg, 0,40 mmol) en ácido acético (5,0 ml, 88 mmol) hasta 100°C durante 3 h. La CLAR indicó que no quedaba material de partida. Se enfrió la reacción hasta la T.A. y se evaporó el disolvente. Se disolvió el material en bruto con CH₂Cl₂, se lavó con solución de tiosulfato de sodio al 5%, solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La CCF prep. con MeOH al 8% en CH₂Cl₂ y *i*PrNH₂ al 0,5% dio el Ejemplo 528 (35 mg, 45%): EM *m/z* 381 (M+H), p.f.: 183-5°C.

30

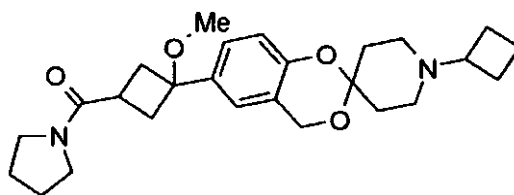
Procedimientos generales para cicloalquilo de R2

Ejemplo 482



5 Se agitó una solución de **1C** (0,99 g, 2,93 mmol) en 10 ml de THF anhidro bajo N₂ a -78°C, y se añadió *n*-BuLi (1,6M en hexano, 2,2 eq.) en gotas. Tras 30 min de agitación a -78°C bajo N₂, se añadió una solución en gotas de ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (0,168 g, 1,47 mmol) en 4,0 ml de THF anhidro. Tras 5 min a -78°C, se calentó la reacción hasta 0°C y se agitó durante 2 h. Luego se calentó la reacción hasta la T.A., se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con DMF (8,0 ml). A esta solución, se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,78 g, 1,8 mmol) y clorhidrato de pirrolidina (2,0 eq.) a 0°C bajo N₂ con agitación. Tras 16 h a T.A., se evaporó el disolvente y se añadieron CH₂Cl₂ (20 ml) y solución saturada de K₂CO₃ (10 ml) al residuo. Se lavó la capa orgánica con solución de NaHCO₃, solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La CCF prep. con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ dio el Ejemplo **482** (89 mg, 46%): EM *m/z* 427 (M+H), p.f.:157-9°C.

Ejemplo 540

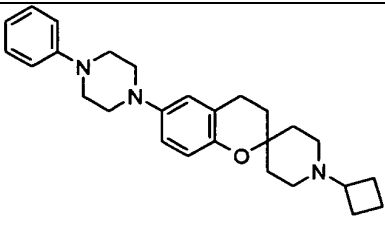
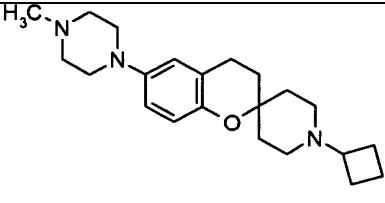
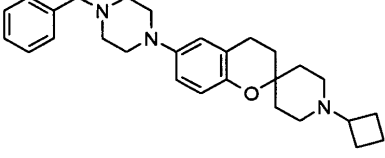
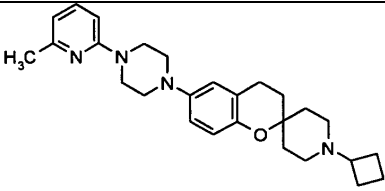
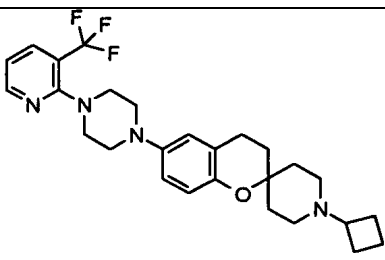
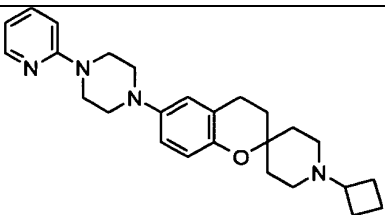
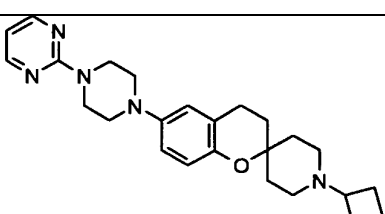


15 Se agitó una suspensión de hidruro de sodio (0,119 g, 2,98 mmol) en 2,0 ml de DMF bajo N₂ mientras se añadía Ejemplo **482** (0,424 g, 0,994 mmol) en 5,0 ml de DMF en gotas. Tras 30 min a T.A., se añadió una solución de yoduro de metilo (0,14 g, 1,0 eq.) en 1,0 ml de DMF. Se calentó la reacción hasta 60°C durante 1 h y la CLAR indicó que no quedaba material de partida. Se enfrió la reacción hasta la T.A., se detuvo con solución saturada de NaCl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Se lavó la solución de CH₂Cl₂ combinada con solución de NaHCO₃, agua, solución de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía por desorción súbita con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ dio el Ejemplo **540**: EM *m/z* 441 (M+H), p.f.: 65-7°C.

25 En la Tabla C se enumeran los datos de unión de H₃ humano y de rata para los Ejemplos 363-569 de la presente invención. Las constantes de unión (K_i) para los Ejemplos 363 a 569 en los procedimientos de H₃ humano y de H₃ de rata descritos en la presente memoria se expresan mediante el siguiente descriptor para indicar los siguientes intervalos: “+++” es inferior a 200nM; “++” es 200-1000nM; “+” es > 1000nM.

30 Los compuestos de la Tabla c se prepararon mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, los descritos en la presente memoria o mediante las modificaciones de estos procedimientos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Las rutas de síntesis generales para preparar los ejemplos de la Tabla C se muestran en los esquemas de la presente memoria. Los reactivos y los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente mediante técnicas ampliamente conocidas por los expertos habituales en la materia.

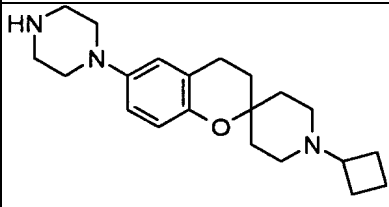
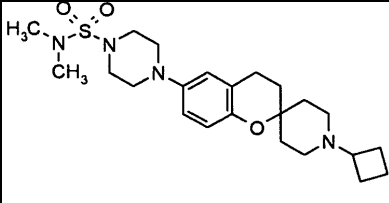
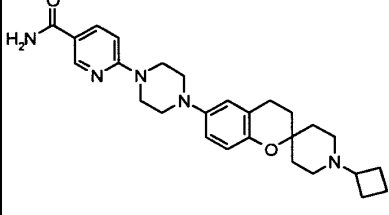
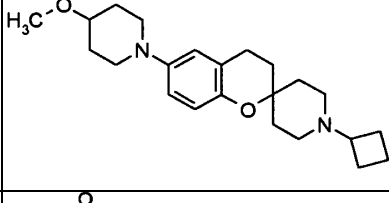
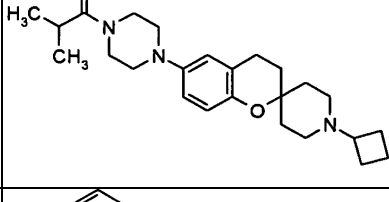
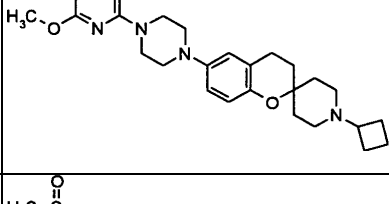
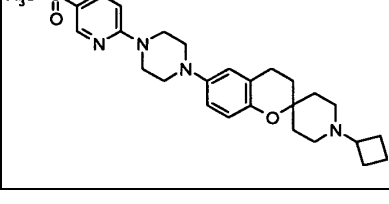
Tabla C

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
363		+++	+++	173-175	418 (M+H)
364		+++	+++	125-6	356 (M+H)
365		+++	+++	292-3	432 (M+H)
366		+++	+++	159-161	433 (M+H)
367		+++	+++	138-9	487 (M+H)
368		+++	+++	171-2	419 (M+H)
369		+++	+++	156-7	420 (M+H)

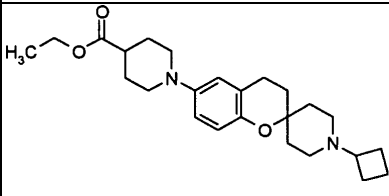
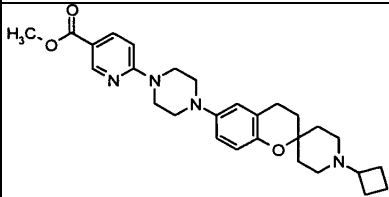
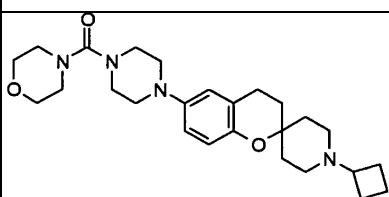
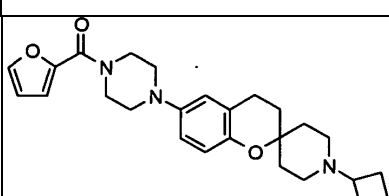
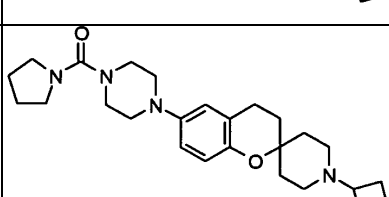
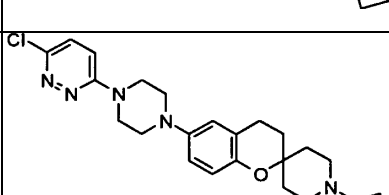
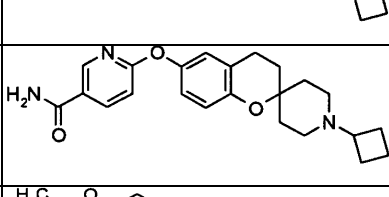
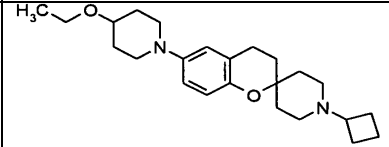
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
370		+++	+++	168-9	420 (M+H)
371		+++	+++	168-9	369 (M+H)
372		+++	+++	212-3	487 (M+H)
373		+++	+++	157-8	400 (M+H)
374		+++	+++	182-4	425 (M+H)
375		+++	+++	240-242	420 (M+H)
376		+++	+++	169-171	410 (M+H)

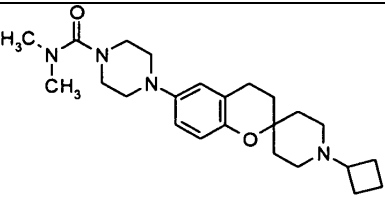
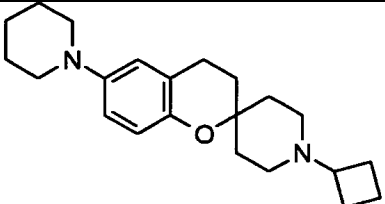
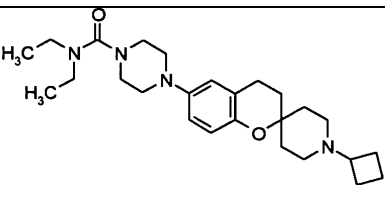
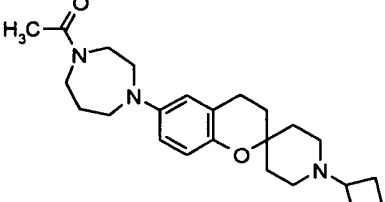
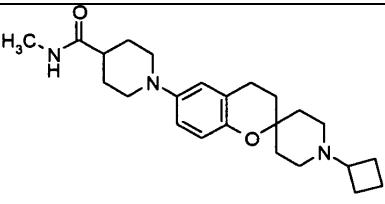
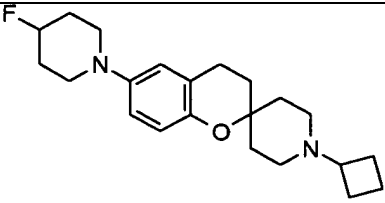
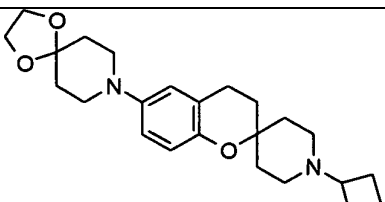
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
377		+++	+++	116-8	342 (M+H)
378		+++	+++	194-196	462 (M+H)
379		+++	+++	dec a 281	462 (M+H)
380		+++	+++	285-72	371 (M+H)
381		+++	+++	173-5	412 (M+H)
382		+++	+++	243-5	449 (M+H)
383		+++	+++	258-260	497 (M+H)

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
384		+++	+++	256-8	413 (M+H)
385		+++	+++	202-3	477 (M+H)
386		+++	+++	292-4	455 (M+H)
387		+++	+++	133-5	436 (M+H)
388		+++	+++	165-7	439 (M+H)
389		+++	+++	229-231	454 (M+H)
390		+++	+++	191-193	394 (M+H)
391		+++	+++	285-290	385 (M+H)

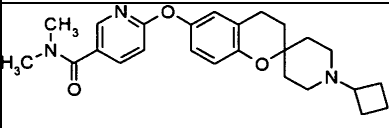
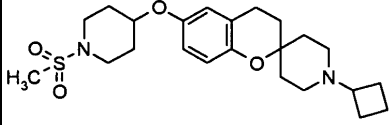
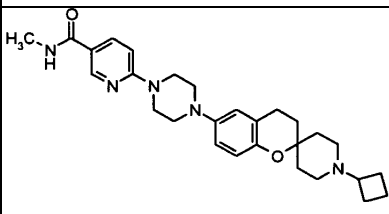
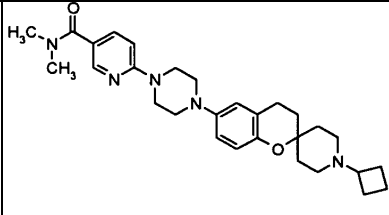
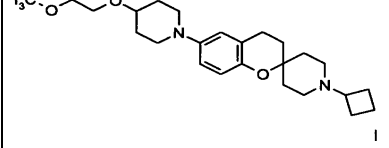
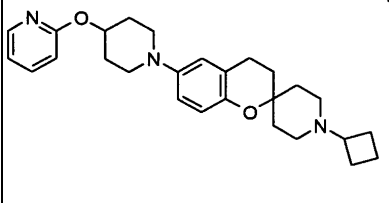
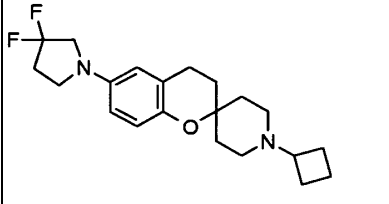
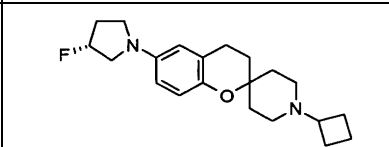
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
392		+++	+++	272-4	413 (M+H)
393		+++	+++	dec.> 280	341 (M+H)
394		+++	+++	272-4	441 (M+H)
395		+++	+++	276-8	398 (M+H)
396		+++	+++	264-267	398 (M+H)
397		+++	+++	dec.> 265	359 (M+H)
398		+++	+++	135-137	399 (M+H)

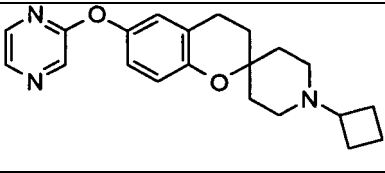
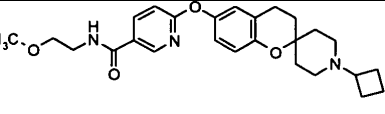
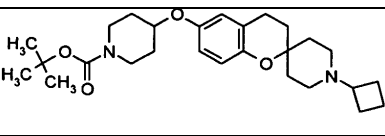
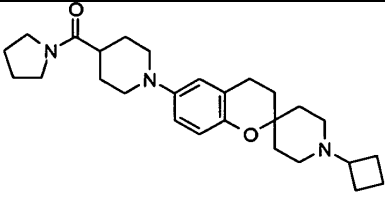
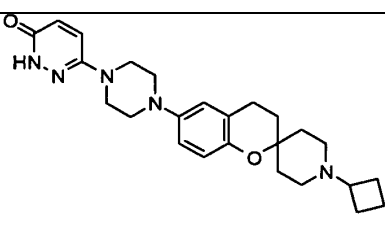
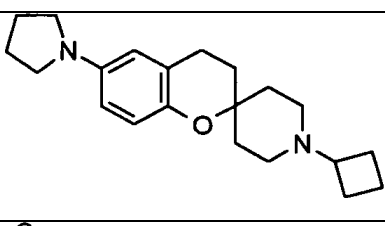
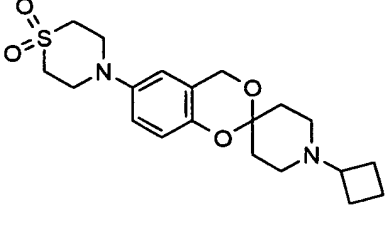
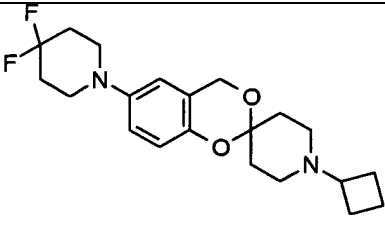
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
399		+++	+++	dec. > 247	355 (M+H)
400		++	> 300nM	258-260°C	352 (M+H)
401		+++	+++	245-247	408 (M+H)
402		+++	+++	273-5	422 (M+H)
403		+++	+++	dec. > 285	343 (M+H)
404		+++	+++	dec. > 283	377 (M+H)
405		+++	+++	dec. > 265	357 (M+H)
406		+++	+++	dec. > 285	391 (M+H)

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
407		+++	++	267-269	422 (M+H)
408		+++	+++	252-254	435 (M+H)
409		+++	+++	297-9	476 (M+H)
410		+++	+++	dec a 220	490 (M+H)
411		+++	+++	268-270	332 (M+H)
412		+++	+++	240-245	434 (M+H)
413		+++	+++	dec. > 275	363 (M+H)
414		+++	+++	275-280	345 (M+H)

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
415		+++	+++	256-258	352 (M+H)
416		+++	+++	235-237	452 (M+H)
417		+++	+++	118-120	457 (M+H)
418		+++	+++	290-2	438 (M+H)
419		+++	+++	278-280	436 (M+H)
420		+++	+++	dec.> 275	327 (M+H)
421		+++	+++	157-158	393 (M+H)
422		+++	+++	dec.> 250	379 (M+H)

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
423		+++	+++	217-221	365 (M+H)
424		+++	+++	280-283	411 (M+H)
425		+++	+++	> 320	357 (M+H)
426		+++	+++	227-229	399 (M+H)
427		+++	+++	239-241	427 (M+H)
428		+++	+++	dec a 190	379 (M+H)
429		+++	+++	260-2	351 (M+H)
430		+++	+++	132-4	393 (M+H)

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
431		+++	+++	266-269	387 (M+H)
432		+++	+++	dec. > 265	433 (M+H)
433		+++	+++	252-254	358 (M+H)
434		+++	+++	165-7	454 (M+H)
435		+++	+++	243-245	425 (M+H)
436		+++	+++	140-2	412 (M+H)
437		+++	+++	233-235	461 (M+H)
438		+++	+++	118-120	313 (M+H)

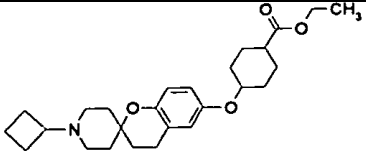
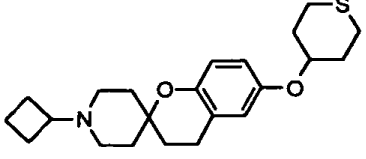
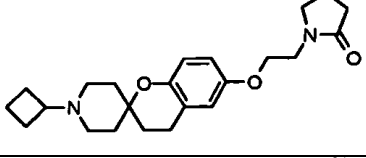
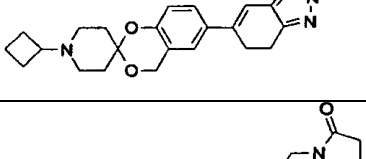
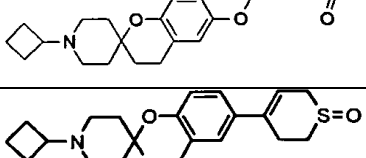
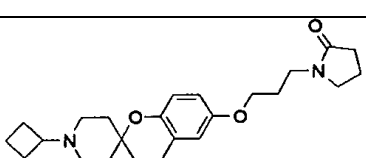
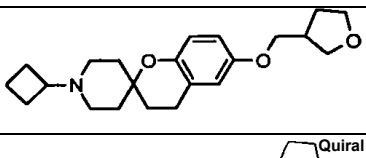
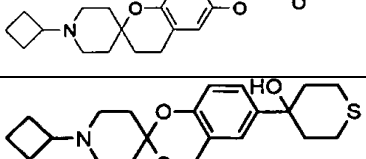
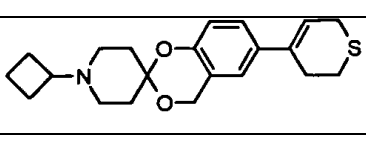
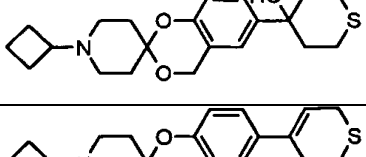
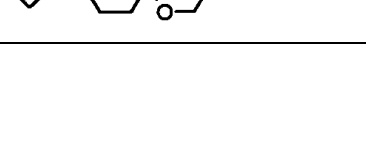
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)	p.f. (°C)	EM (m/z)
439		+++	+++	214-216	491 (M+H)
440		+++	+++	233-235	463 (M+H)
441		+++	+++	226-229	449 (M+H)
442	 Quiral	+++	++	280-283	443 (M-C ₅ H ₈ O ₂)
443	 Quiral	+++	++	261-263	344 (M+H)
444		+++	> 100nM	dec a 295	383 (M-H)

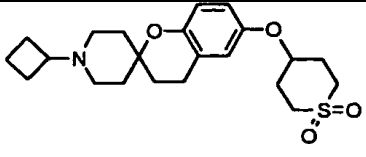
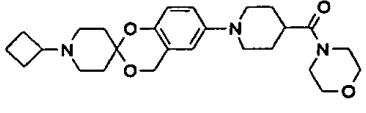
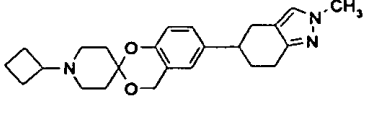
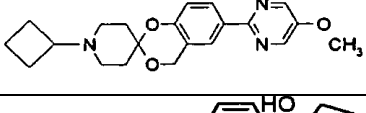
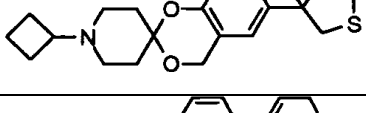
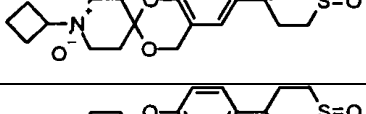
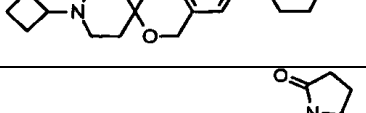
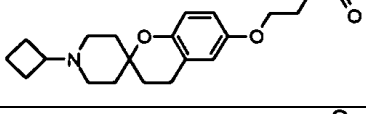
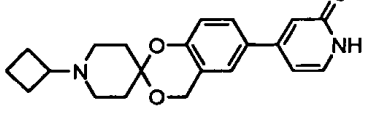
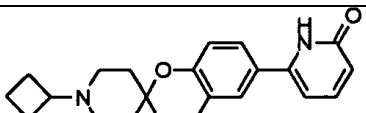
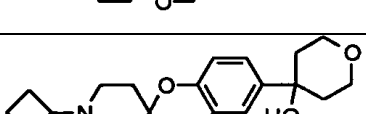
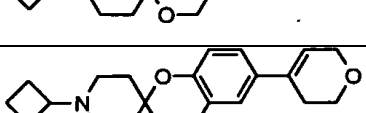
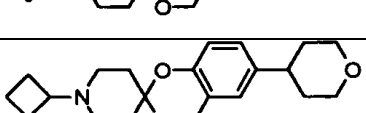
Tabla D

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
445		aceite	344 (M + H)	++	++
446		177-178	314 (M + H)	++	++
447		237-9	473 (M + H)	+++	+++
448		205-8	390 (M + H)	+++	+++
449		276-278	358 (M + H)	+++	+++
450		259-261	344 (M + H)	+++	+++
451		305-7	438 (M + H)	+++	+++
452		88-90	341 (M + H)	+++	+++
453		dec. >245	400 (M + H)	+++	+++
454		110-112	340 (M + H)	+++	+++
455		137-9	410 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
456		236-238	428 (M + H)	+++	+++
457		252-254	374 (M + H)	+++	+++
458		170-172	385 (M + H)	+++	+++
459		149-150	392 (M + H)	+++	+++
460		235-237	413 (M + H)	+++	+++
461		155-158	374 (M + H)	+++	+++
462		196-198	399 (M + H)	+++	+++
463		97-99	358 (M + H)	+++	+++
464		253-256	358 (M + H)	+++	+++
465		174-176	376 (M + H)	+++	+++
466		162-163	358 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
467		239-241	406 (M + H)	+++	+++
468		282-4	456(M + H)	+++	+++
469		138-140	394(M + H)	+++	+++
470		113-5	368 (M + H)	+++	+++
471		125-126	362 (M + H)	+++	+++
472		130-133	390(M + H)	+++	+++
473		187-189	376 (M + H)	+++	+++
474		238-240	341 (M + H)	+++	+++
475		211-3	353 (M + H)	+++	+++
476		207-9	353 (M + H)	+++	+++
477		157-159	360 (M + H)	+++	+++
478		168-169	342 (M + H)	+++	+++
479		249-251	344 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
480		153-155	360 (M + H)	+++	+++
481		232-234	381 (M + H)	+++	+++
482		157-9	427 (M + H)	+++	+++
483		100-102	368 (M + H)	+++	+++
484		96-98	360 (M + H)	+++	+++
485		284-286	367 (M + H)	+++	+++
486		125-127	381 (M + H)	+++	+++
487		263-5	412 (M + H)	+++	+++
488		167-9	353 (M + H)	+++	+++
489		210-211	392 (M + H)	+++	+++
490		252-254	392 (M + H)	+++	+++
491		151-152	378 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
492		191-192	416 (M + H)	+++	+++
493		186-188	367 (M + H)	+++	+++
494		246-8	387 (M + H)	+++	+++
495		259-261	368 (M + H)	+++	+++
496		85-90	390 (M + H)	+++	+++
497		153-155	354 (M + H)	+++	+++
498		150-153	358 (M + H)	+++	+++
499		117-118	388 (M + H)	+++	+++
500		175-176	420 (M + H)	+++	+++
501		64-66	330 (M + H)	+++	+++
502		144-6	393 (M + H)	+++	+++
503		227-229	382 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (<i>m/z</i>)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
504		78-80	397 (M + H)	+++	+++
505		180-183	332 (M + H)	+++	+++
506		50	346 (M + H)	+++	+++
507		249-250	330 (M + H)	+++	+++
508		79-81	401 (M + H)	+++	+++
809		149-151	344 (M + H)	+++	+++
510		168-170	394 (M + H)	+++	+++
511		127-129	422 (M + H)	+++	+++
512		164-165	358 (M + H)	+++	+++
513		58-62 (vidrio)	384 (M + H)	+++	+++
514		195-6	429 (M + H)	+++	+++
515		194-196	429 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
516		229-231	381 (M + H)	+++	+++
517		240-241	408 (M + H)	+++	+++
518		94-97	329 (M + H)	+++	+++
519		234-236	385 (M + H)	+++	+++
520		161-3	369 (M + H)	++	++
521		122-4	360 (M + H)	+++	+++
522			395 (M + H)	+++	+++
523		Gomoso	411 (M + H)	+++	+++
524			413 (M + H)	+++	+++
525		128-132	356 (M + H)	+++	+++
526		217-219	383 (M + H)	+++	+++
527		194-196	367 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
528		183-5	381 (M + H)	+++	+++
529		139-141	443 (M + H)	+++	++
530		233-235	357 (M + H)	+++	+++
531		113-115	358 (M + H)	+++	+++
532		146-148	374 (M + H)	+++	+++
533		115-117	441 (M + H)	+++	+++
534		292-294	355 (M + H)	+++	+++
535		213-215	406 (M + H)	+++	+++
536		148-150	358 (M + H)	+++	+++
537		236-8	467 (M + H)	++	+
538		253-4	338 (M + H)	+++	+++
539		219-221	371 (M + H)	+++	+++
540		117-8	441 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
541		72-4	469 (M + H)	+++	+++
542		199-201	422 (M + H)	+++	+++
543		239-40	367 (M + H)	+++	++
544		96-98	381 (M + H)	+++	+++
545		178-180	436 (M + H)	+++	+++
546		150-152	360 (M + H)	+++	+++
547		208-209	367 (M + H)	+++	+++
548		120-125	443 (M + H)	+++	+++
549		Gomoso	457 (M + H)	++	+
550		120-125	371 (M + H)	+++	+++
551		231-232	381 (M + H)	+++	+++
552		246-249	367 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
553		193-196	443 (M + H)	+++	+++
554		186-187	394 (M + H)	+++	+++
555		65-70	417 (M + H)	+++	+++
556		116-118	408 (M + H)	+++	+++
557		n/d	381 (M + H)	+++	+++
558		> 300°C	367 (M + H)	+++	+++
559		< 50°C	344 (M + H)	+++	+++
560		120-126	421 (M + H)	++	++
561		49-51	467 (M + H)	++	++
562		182-190	409 (M + H)	+++	+++
563		129-134	399 (M + H)	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	EM (m/z)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
564		98-103	413 (M + H)	+++	+++
565		182-184	357 (M + H)	+++	+++
566		201-203	352 (M + H)	+++	+++
567		247-249	434 (M + H)	+++	+++
568		aceite	440 (M + H)	+++	+++
569		180-181	425 (M + H)	+++	+++

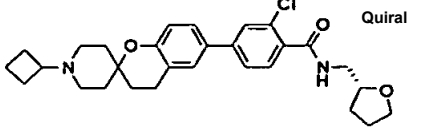
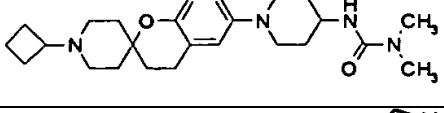
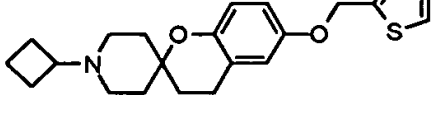
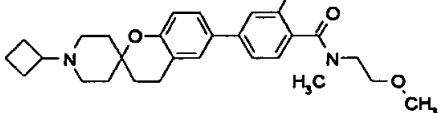
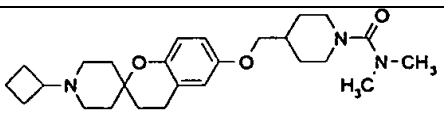
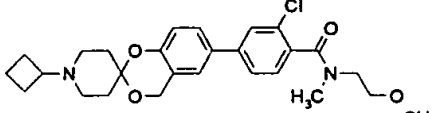
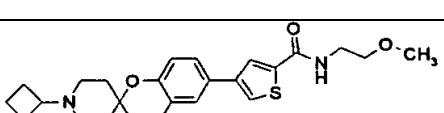
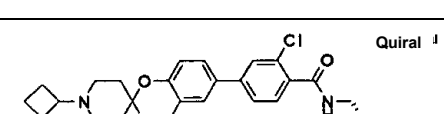
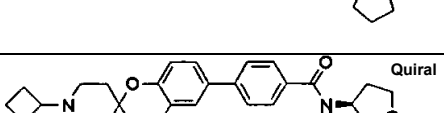
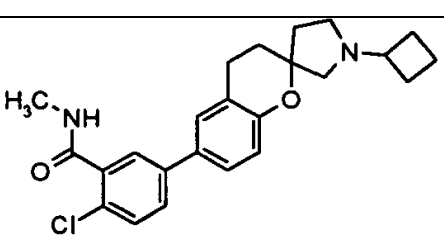
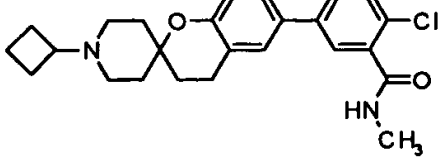
En la Tabla D, se enumeran los datos de unión de H₃ humano y de rata para los Ejemplos 570-808 de la presente invención. Las constantes de unión (K_i) para los Ejemplos 570 a 808 en los procedimientos de H₃ humano y de H₃ de rata descritos en la presente memoria se expresan mediante el siguiente descriptor para indicar los siguientes intervalos: “+++” es inferior a 200nM; “++” es 200-1000nM; “+” es > 1000nM.

Los compuestos de la Tabla D se prepararon mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, los descritos en la presente memoria o mediante las modificaciones de estos procedimientos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Las rutas de síntesis generales para preparar los Ejemplos de la Tabla D se muestran en los Esquemas de la presente memoria. Los reactivos y los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente mediante técnicas ampliamente conocidas por los expertos habituales en la materia.

TABLA D

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
570		dec 230-240	386	+++	+++
571		199,3-201,2	426	+++	+++

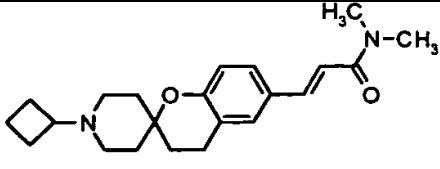
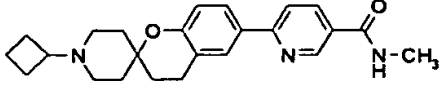
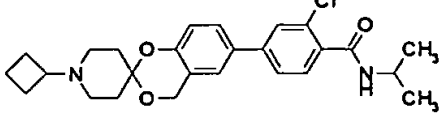
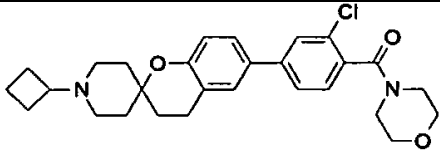
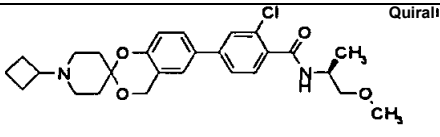
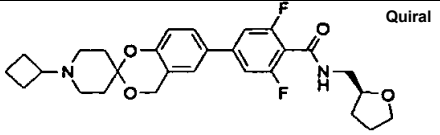
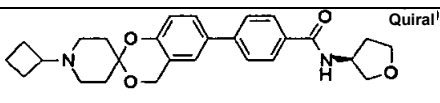
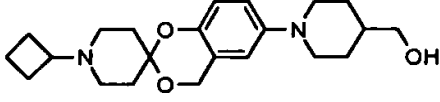
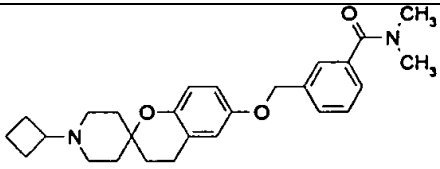
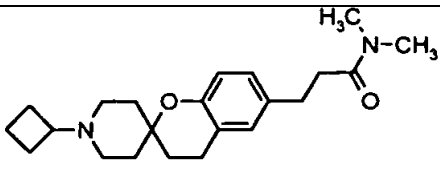
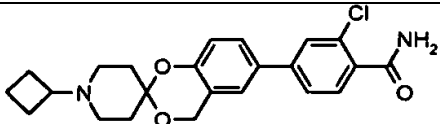
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
572	 Quiral	62-64	496	+++	+++
573		204,2-206,4	427	+++	+++
574		85-87	371	+++	+++
575		101-104	484	+++	+++
576		230-232	442	+++	+++
577		105-107	485	+++	+++
578		145-146	443	+++	+++
579	 Quiral ¹	155-157	498	+++	+++
580	 Quiral	196-198	447	+++	+++
581		100-103	411	+++	++
582		89-91	425	+++	+++

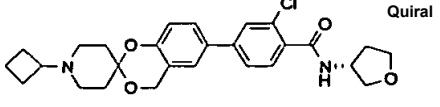
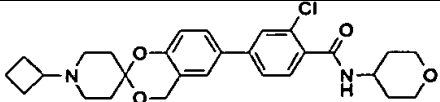
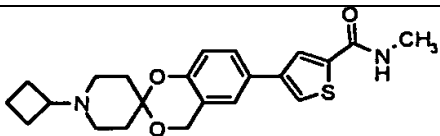
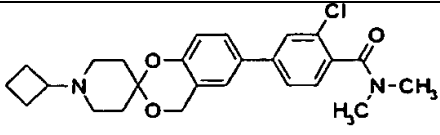
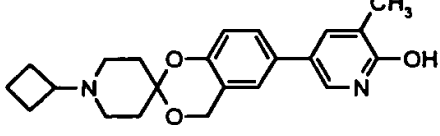
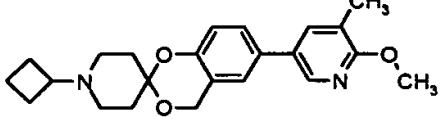
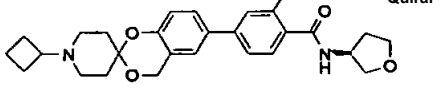
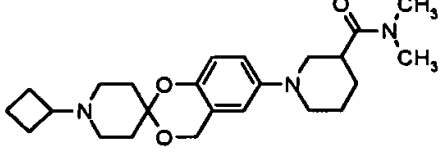
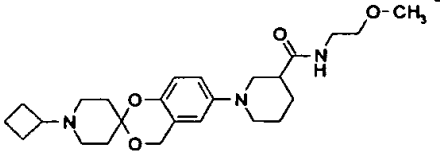
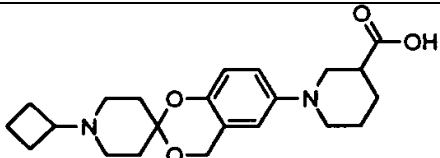
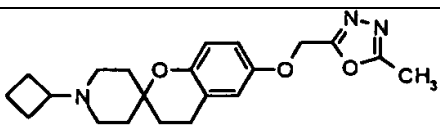
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
583		78,4-80,2	483	+++	+++
584		198-200	427	+++	+++
585		159-161	497	+++	+++
586		68,5-70,2	428	+++	+++
587		155-156	454	+++	+++
588		150,1-152,2	458	+++	+++
589		128-130	481	+++	+++
590		175-177	394	+++	+++
591		120-122	483	+++	+++
592		292-294	371	+++	+++
593		80,7-82	484	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
594		187-189	355	+++	++
595		192-194	392	+++	+++
596		186-187,5	456	+++	+++
597		85-87	482	+++	+++
598		150-152	486	+++	+++
599		142-145	499	+++	+++
600		205-207	449	+++	+++
601		88,9-91,4	373	+++	+++
602		183-185	435	+++	+++
603		180-182	357	+++	+++
604		164-166	413	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
605	 Quiral	189-191	483	+++	+++
606		209-211	497	+++	+++
607		186-188	399	+++	+++
608		80-82	441	+++	+++
609		95,2-97	367	+++	+++
610		142-145	381	+++	+++
611	 Quiral ¹	185-187	483	+++	+++
612		51,2-54,2	414	+++	+++
613		55,4-57,3	444	+++	+++
614		84,0-86,4	387	++	++
615		97-98	370	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
616		95-96	370	+++	+++
617		142-146	442	+++	+++
618		131-133	344	+++	+++
619		120-123	437	+++	+++
620		127-129	464	+++	+++
621		97-99	478	+++	+++
622		198-201	448	+++	+++
623		165-167	436	+++	+++
624		173-175	410	+++	++
625		157-159	462	+++	+++
626		101,6-103,2	399	+++	+++
627		85,2-86,5	401	+++	+++

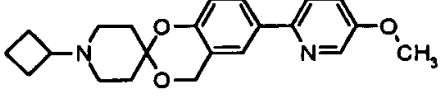
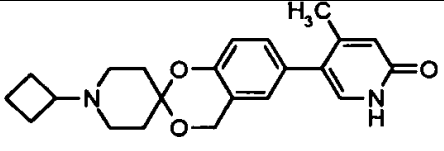
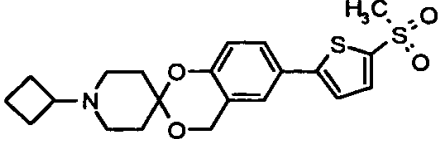
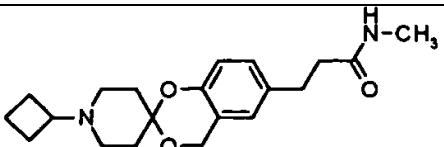
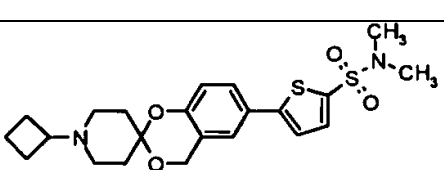
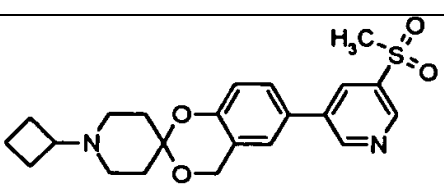
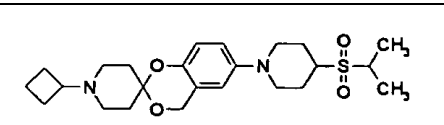
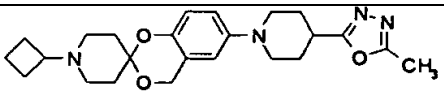
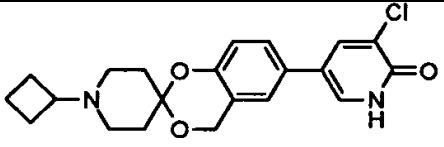
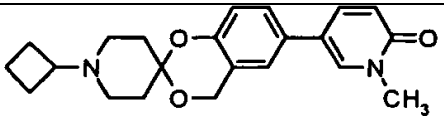
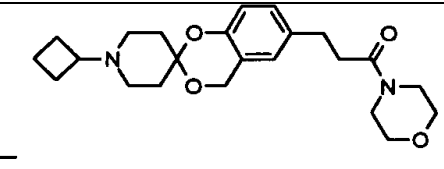
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
628		125,0-126,2	425	+++	+++
629		174-175	401	+++	+++
630		66-68	346	+++	+++
631		209-211	469	+++	+++
632		92,3-94,2	387	+++	+++
633		175-177	423	+++	+++
634		50-52	467	+++	+++
635		86-88	493	+++	+++
636		94-96	479	+++	+++
637		235-237	331	++	---
638		190-193	408	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
639		108-110	464	+++	+++
640		165-167	481	+++	+++
641		168-169	372	+++	+++
642		161-162	467	+++	+++
643		166-167	455	+++	+++
644		68-70	389	+++	++
645		167-169	415	+++	++
646		158-160	491	+++	+++
647		174-176	491	+++	+++
648		147,7-149,8	435	+++	+++
649			417	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
650		123-126	367	+++	+++
651		217-220	367	+++	+++
652		159-161	420	+++	+++
653		86-88	345	+++	+++
654		189-192	449	+++	+++
655		148-149	415	+++	+++
656		142,6-145,1	449	+++	+++
657		75,5-77,8	425	+++	+++
658		221,5-223,7	387	+++	+++
659		170-173	367	+++	+++
660		71-73	401	+++	+++

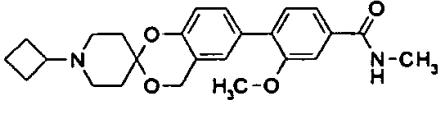
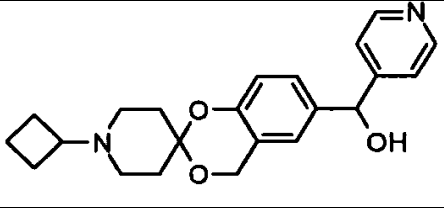
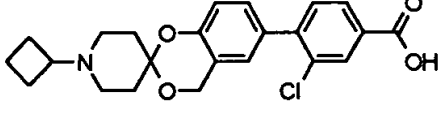
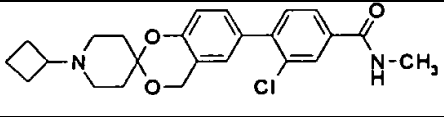
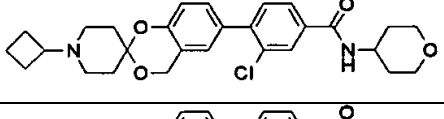
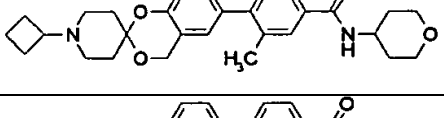
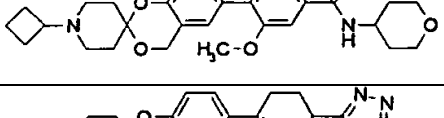
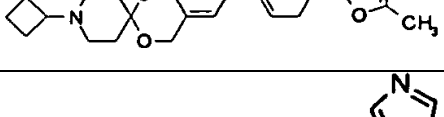
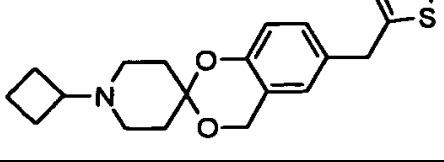
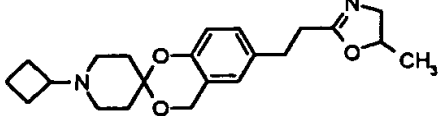
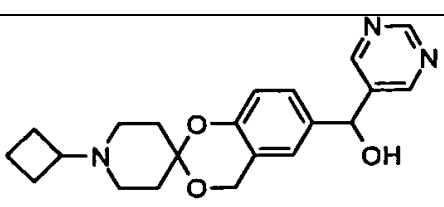
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
661		150-152	434	+++	+++
662		dec. 250	398	+++	+++
663		205-206	381	+++	+++
664		70-72	373	+++	+++
665		135,9-137,2	424	+++	+++
666		230-232	387	+++	+++
667		130-132	387	+++	+++
668		236-237	380	+++	+++
669		72-75	373	+++	+++
670		167-170	436	+++	+++

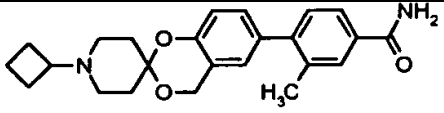
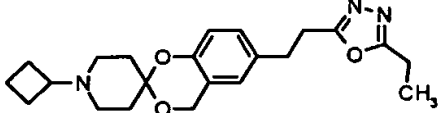
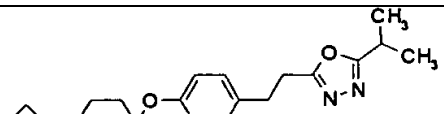
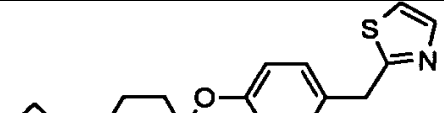
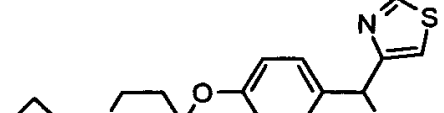
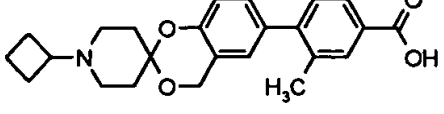
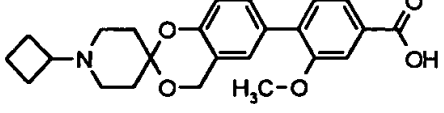
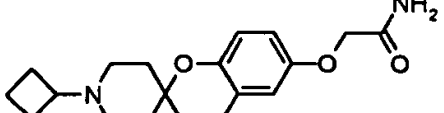
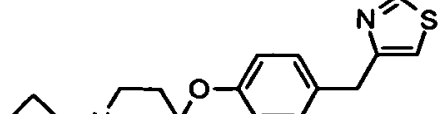
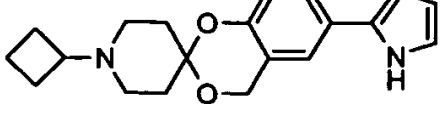
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
671		158-159	396	+++	+++
672		178-179	400	+++	+++
673		87-89	370	+++	+++
674		75-78	436	+++	+++
675		83-85	356	+++	+++
676		74-76	370	+++	+++
677		223,5-225,8	327	+++	+++
678		170-172	384	+++	+++
679		250 dec	385	+++	+++
680		230-231	368	+++	+++
681		210-211	407	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
682		87-90	423	+++	+++
683		69-72	367	+++	+++
684		284-286	413	+++	+++
685		211-213	427	+++	+++
686		170-173	497	+++	+++
687		184-185	477	+++	+++
688		100-102	493	+++	+++
689		76,4-78,4	422	+++	+++
690		ND	357	+++	+++
691		61-63	371	+++	+++
692		57-60	368	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
693		180-182	393	+++	+++
694		98-100	384	+++	+++
695		101-103	398	+++	+++
696		ND	357	+++	+++
697		63-68	373	+++	+++
698		293-295	393	+++	+++
699		282-284	409	+++	+++
700		121-125	331	+++	+++
701		ND	357	+++	+++
702		179-180	325	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
703 (ref)		214-216	411	++	+
704		252-254	409	+++	+++
705		193-195	479	+++	+++
706		Aceite espeso	425	+++	+++
707		62,4-64,7	424	+++	+++
708		141-142	411	+++	+++
709		151-154	381	+++	+++
710		158-160	435	+++	+++
711 (ref)		143-145	425	+	+
712		122-124	409	+++	+++
713 (ref)		162-164	369	++	+

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
714		175-177	385	+++	+++
715		112-114	413	+++	+++
716 (ref)		151-153	411	+	+
717 (ref)		123-125	397	++	++
718 (ref)		262-264	355	+	+
719		176-177	395	+++	+++
720		129-130	397	+++	+++
721 (ref)		228-230	383	+	
722 (ref)		245-248	397	++	+
723 (ref)		230-232	383	+++	+++
724		ND	381	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
725 (ref)		139-141	383	++	++
726		131-133	381	+++	+++
727		200-202	371	+++	+++
728		241-243	413	+++	+++
729 (ref)		222-226	369	++	++
730		140-141	326	+++	+++
731		224-225	366	+++	+++
732 (ref)		152-154	369	+++	+++
733 (ref)		241-243	355	+++	+++
734 (ref)		260-262	411	+	+
735 (ref)		247-249	424	+	+
736		191-193	367	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
737		125-127	403	+++	+++
738		103-106	481	+++	+++
739		146-148	414	+++	+++
740		107-109	340	+++	+++
741		ND	463	+++	+++
742		212-214	409	+++	+++
743		267-269	395	+++	+++
744		197-199	351	+++	+++
745		200-202	351	+++	+++
746		61-63	381	+++	+++
747		210-212	367	+++	+++

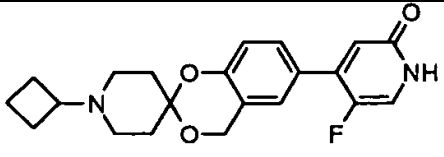
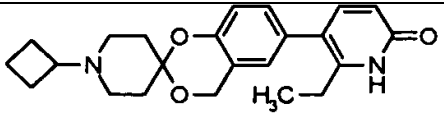
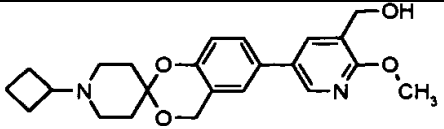
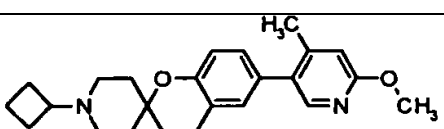
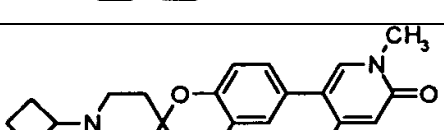
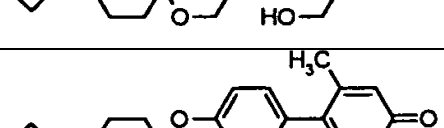
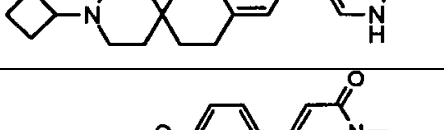
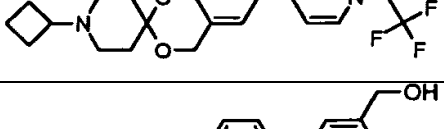
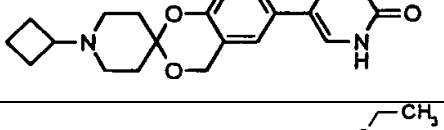
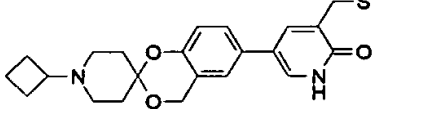
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
748		190-192	365	+++	+++
749		58-60	367	+++	+++
750		205-207	326	+++	+++
751		156-158	407	+++	+++
752		102-103	366	+++	+++
753		190-192	405	++	++
754		135-136	385	+++	+++
755		60-62	449	+++	+++
756		58-60	364	+++	++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
757		158-160	376	+++	+++
758		218-220	395	+++	+++
759		65-68	409	+++	+++
760		59-61	381	+++	+++
761		70-72	397	+++	+++
762		71-74	439	+++	+++
763		143-145	417	+++	+++
764		119-121	417	+++	+++
765		85-88	413	+++	+++

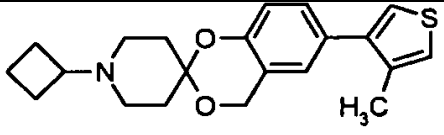
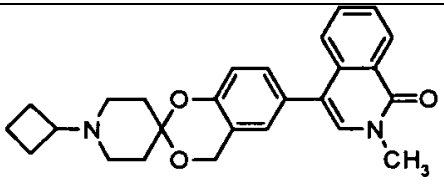
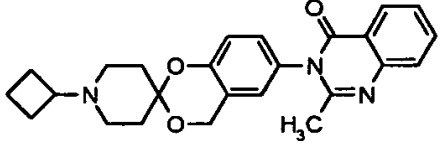
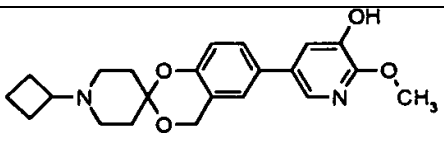
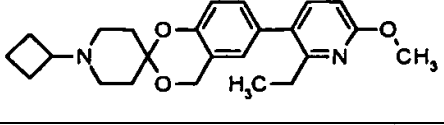
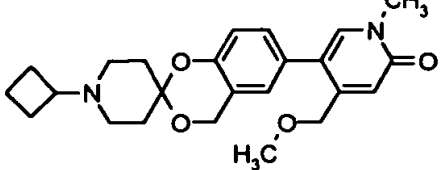
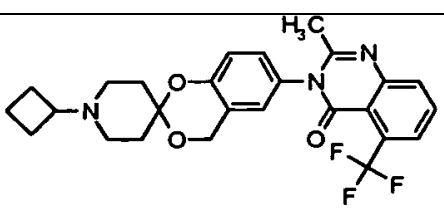
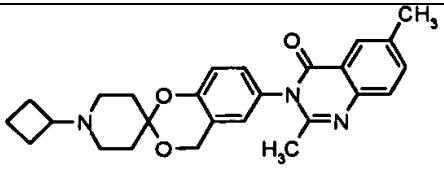
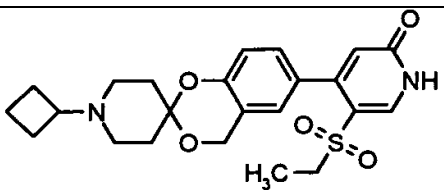
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
766		254-255	371	+++	+++
767		230-231	381	+++	+++
768		150-151	397	+++	+++
769		127-128	379	+++	+++
770		120-123	397	+++	+++
771		252-254	365	+++	+++
772		196-198	435	+++	+++
773		228-230	383	+++	+++
774		205-207	427	+++	+++
775		175-177	403	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
776		89-92	423	+++	+++
777		202-204	403	+++	+++
778		156-158	381	+++	+++
779		179-181	429	+++	+++
780		131-132	429	+++	+++
781		194-197	469	+++	+++
782		119-121	469	+++	+++
783		96-98	463	+++	+++
784		71,2-73,6	469	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
785		91-93	356	+++	+++
786		207-209	417	+++	+++
787		206-207	418	+++	+++
788		61-63	383	+++	+++
789		59-61	395	+++	+++
790		ND	411	+++	+++
791		221-222	486	+++	+++
792		149-152	432	+++	+++
793		190-192	445	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
794		155-157	448	+++	+++
795		149,8-150,4	395	+++	+++
796		215-217	406	+++	+++
797		72-73	379	+++	+++
798		217-219	397	+++	+++
799		178-180	381	+++	+++
800		233-235	395	+++	+++
801		105-107	452	+++	+++
802		156-160	395	+++	+++

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura	p.f. (°C)	(M+H)	K _i de H ₃ humano (nM)	K _i de H ₃ de rata (nM)
803		107-109	381	+++	+++
804		257	411	+++	+++
805		212-214	397	+++	+++
806		247-249	381	+++	+++
807		DEC265-270	446	+++	+++
808		211-213	395	+++	+++

Dosis y formulación

- A efectos terapéuticos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso en combinación con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos de la presente invención se administran preferentemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que se describen en la presente memoria a un sujeto en necesidad de los mismos.
- El médico especialista, como experto en la técnica, puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará en función de una serie de factores, incluyendo el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con los excipientes adecuados y la vía de administración. Lo común es que los compuestos se administren en dosis más bajas, con un aumento gradual hasta alcanzar el efecto deseado.
- Los intervalos de dosis más comunes son de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, prefiriéndose una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para seres humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg y una dosis equivalente en un niño humano. Los compuestos pueden administrarse en una o más formas de monodosis. La monodosis varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, administradas de una a cuatro veces al día,

preferentemente, de aproximadamente 10 mg a 300 mg, dos veces al día. En un procedimiento alternativo para describir una dosis eficaz, una monodosis oral es una dosis necesaria para alcanzar un nivel en el suero sanguíneo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 µg/ml en un sujeto, y preferentemente, de aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas mezclándolos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan en base a la vía de administración seleccionada y a las prácticas farmacéuticas convencionales, tal como se describe, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", XX ed.; Gennaro, A. R., Ed., Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Las composiciones se pueden formular para controlar y/o retardar la liberación del/de los agente/s activo/s, como en
10 formulaciones de disolución rápida, de liberación modificada o de liberación sostenida. Dichas composiciones de liberación controlada o de liberación prolongada pueden utilizar, por ejemplo, polímeros de lactidas biocompatibles biodegradables, copolímeros de lactida/glicolida, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

15 Las composiciones se pueden preparar para su administración por medios orales; medios parenterales, incluyendo la administración por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea; por medios tópicos o transdérmicos; por medios transmucosales, incluyendo las vías rectal, vaginal, sublingual y bucal; por medios oftálmicos; o por medios de inhalación. Preferentemente, las composiciones se preparan para una administración oral, en particular, en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes; para la administración parenteral, particularmente, en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; para la administración intranasal, particularmente, en forma de polvos, gotas nasales o
20 aerosoles; o para la administración tópica, tal como cremas, pomadas, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y similares.

Para la administración oral, los comprimidos, las píldoras, los polvos, las cápsulas, los trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón o celulosa; aglutinantes tales como
25 celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; disgregantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como esencia de menta o esencia de cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes anteriormente mencionados y, además, pueden contener un vehículo semisólido o líquido, tal como un polietilenglicol. Las formas farmacéuticas sólidas orales pueden tener recubrimientos de azúcar, laca o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de
30 suspensiones acuosas u oleaginosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o pueden presentarse como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, edulcorantes y aromatizantes, colorantes y conservantes.

Las composiciones también se pueden administrar por vía parenteral. Las formas farmacéuticas aceptables para uso
35 inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas o suspensiones estériles. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, y similares. Se pueden añadir otros componentes incluyendo tensioactivos, tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio; refuerzo de nutrientes y líquido; refuerzo de electrolitos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como el monoestearato de aluminio y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol o fenol; tampones y similares. Las preparaciones parenterales pueden incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímeros de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas implantables de infusión y liposomas.

45 Otros modos de administración posibles incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosoles o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauriléter, glicocolato y desoxicocolato, o soluciones oleaginosas para administrarse en forma de gotas nasales, o como un gel de aplicación por vía intranasal. Las formulaciones para un uso tópico están en forma de pomada, crema o gel. Comúnmente, estas formas incluyen un vehículo, tal como petrolato, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles o sus combinaciones, y un agente emulsionante, tal como laurilsulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para una administración transdérmica pueden presentarse como parches separados, como en un sistema de depósito o microdepósito, un sistema adhesivo de difusión controlada o un sistema de matriz de dispersión. Las formulaciones para una administración bucal incluyen, por ejemplo, píldoras o pastillas y también pueden incluir una base aromatizada, como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. En
50 formulaciones adecuadas para una administración rectal se presentan preferentemente como supositorios en monodosis, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y puede incluir un salicilato.

Como apreciarán los expertos en la técnica, es posible realizar numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por tanto, se entiende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede ponerse en práctica de otra manera diferente a la descrita específicamente en la presente memoria, y el alcance de la invención pretende abarcar la totalidad de dichas variaciones.

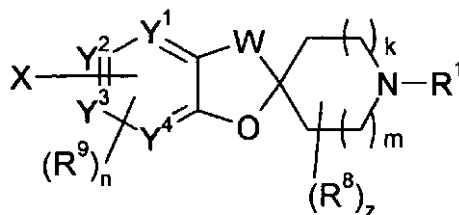
60

Referencias

- Alguacil L. F.; Perez-Garcia C., "Histamine H3 Receptor: A potential drug target for the treatment of central nervous systems disorders". *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2003, 2, 303-131.
- 5 Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C., "Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor". *Nature* 1983, 302, (5911), 832-7.
- Celanire, S.; Wijtmans, M.; Talaga, P.; Leurs, R.; de Esch, I. J., Publicación principal: "histamine H3 receptor antagonists reach out for the clinic". *Drug Discov Today* 2005, 10, (23-24), 1613-27.
- Chazot P. L.; Hann V., "H3 histamine receptor isoforms: New therapeutic targets in the CNS?" *Current Opinions in Investigational Drugs* 2001, 2, 1428-1431.
- 10 Chen Z., "Effect of histamine H3-receptor antagonist clobenpropit on spatial memory of radial maze performance in rats". *Acta Pharmacol Sin* 2000, 21, 905-910.
- Esbenshade, T. A.; ox, G. B.; Cowart, M. D., "Histamine H3 receptor antagonists: Preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders". *Molecular interventions*, 2006, 6, 77-88.
- 15 Fox G. B.; Pan J. B.; Esbenshade T. A.; BennaniY. L.; Black L. A.; Faghih R.; Hancock A. A.; Decker M. W., "Effects of histamine H3 receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition response in the spontaneously hypertensive rat pup". *Behav. Brain Res.* 2002, 131, 151-161.
- Fox G. B.; Pan J. B.; Radek R. J.; Lewis A. M.; Bitner R. S.; Esbenshade T. A.; Faghih R.; Bennani Y. L.; Williams W.; Yao B. B. Decker M. W.; Hancock A., "A. Two novel and selective nonimidazole H3 receptor Antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral y neurophysiological characterization". *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 2003, 305, 897-908.
- 20 Hancock, A. A.; Esbenshade, T. A.; Krueger, K. M.; Yao, B. B., "Genetic and pharmacological aspects of histamine H3 receptor heterogeneity". *Life Sci* 2003, 73, (24), 3043-72.
- Hancock, A. A.; Fox, G. B. "Persepectives on cognitive domains, H3 receptor ligands and neurological disease". *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2004, 13, 1237-1248.
- 25 Komater V. A.; Browman K. E.; Curzon P.; Hancock A.A., Decker M. W.; Fox B., "H3 receptor blockade bytioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization". *Psychopharmacology* 2003, 167, 363-372.
- Leurs R.; Blandina P.; Tedford C.; Timmerman H. "Therapeutic potential of histamine H3 receptor agonists and antagonists". *Trends in Pharmacology* 1998, 19, 177-183.
- 30 Leurs, R.; Bakker, R. A.; Timmerman, H.; de Esch, I. J., "The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs". *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4, (2), 107-20.
- Lin, J. S.; Sakai, K.; Vanni-Mercier, G.; Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C.; Jouvet, M., "Involvement of histaminergic neurons in arousal mechanisms demonstrated with H3-receptor ligands in the cat". *Brain Res* 1990, 523, (2), 325-30.
- 35 Lloyd G. K.; Williams M. "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets". *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 292, 461-467.
- Monti, J. M.; Jantos, H.; Ponzoni, A.; Monti, D., "Sleep and waking during acute histamine H3 agonist BP 2.94 or H3 antagonist carboperamide (MR 16155) administration in rats". *Neuropsychopharmacology* 1996, 15, 31-5.
- 40 Orsetti M.; Ferretti C.; Gamalero S. R.; Ghi P. "Histamine H3-receptor blockade in the rat nucleus basalis magno-cellularis improves place recognition memory". *Psychopharmacology* 2002, 159, 133-137.
- Parmentier R.; Ohtsu H.; Djebbara-Hannas Z.; Valatx J-L.; Watanabe T.; Lin J-S. "Anatomical, physiological and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control". *J. Neurosci.* 2002, 22, 7695-7711.
- 45 Passani, M. B.; Lin, J. S.; Hancock, A.; Crochet, S.; Blandina, P., "The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders". *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25, 618-25.
- Repka-Ramirez M. S., "New concepts of histamine receptors and actions". *Current Allergy y Asthma Reports* 2003, 3, 227-231.
- Ritz A.; Curley J.; Robertson J.; Raber J., "Anxiety and cognition in histamine H3 receptor-/- mice". *Eur J Neurosci* 2004, 19, 1992-1996.
- 50 Rouleau, A.; Heron, A.; Cochois, V.; Pillot, C.; Schwartz, J. C.; Arrang, J. M., "Cloning and expression of the mouse histamine H3 receptor: evidence for multiple isoforms". *J Neurochem* 2004, 90, 1331-8.
- Vanni-Merci G.; Gigout S.; Debilly G.; Lin J. S., "Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their reponse to histamine H3-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats". *Behav Brain Res* 2003, 144, 227-241.
- 55 Witkin, J. M.; Nelson, D. L., "Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system". *Pharmacol Ther* 2004, 103, 1-20.
- Yao, B. B.; Sharma, R.; Cassar, S.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A., "Cloning and pharmacological characterization of the monkey histamine H3 receptor". *Eur J Pharmacol* 2003, 482, (1-3), 49-60.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

y una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es un ciclobutilo o ciclopentilo;

k es 0, 1 ó 2; m es 0, 1 ó 2; y la suma de m y k es 1, 2 ó 3;

Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 se seleccionan independientemente entre $-CH_2$ y $-N$;

a condición de que cuando Y^1 , Y^2 , Y^3 , e Y^4 se seleccionan independientemente de $-N$, no más de uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 pueda ser $-N$;

W es $-O$, $-CH_2$, $-CH_2-O$, $-C(=O)-CH_2$, $-C(OH)-CH_2$, $-CH_2-CH_2$, $-O-CH_2-CH_2$ o $-CH_2-CH_2-O$;

X es R^2 , $-OR^2$, $-(alquil\ C_1-C_3)-R^2$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-R^2$, $-O(alquil\ C_1-C_3)-R^2$, $-O(alquenil\ C_2-C_6)-R^2$; $-NR^{29}R^{29}$, $-NR^{29}R^2$, $-NR^{29}(alquil\ C_1-C_3)-R^2$, $-(alquil\ C_1-C_3)NR^{29}R^2$, $-NR^{29}C(=O)R^2$, $-NR^{29}C(=O)(alquil\ C_1-C_3)-R^2$ o $-NR^{29}C(=O)NHR^2$; estando cada uno de dicho (alquilo C_1-C_3) opcionalmente substituido con $-OH$ o $-O$ -alquilo C_1-C_3 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C_1-C_8 opcionalmente substituido con 1-3 R^{21} ;

alquenilo C_2-C_6 opcionalmente substituido con 1-3 R^{20} ;

cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente substituido con 1-3 R^{20} ;

arilo C_6-C_{10} opcionalmente substituido con 1-3 R^{20} ;

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N , O y S , estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente substituido con 1-3 R^{20} ; y

sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N , O , S , SO y SO_2 , estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente substituido con 1-3 R^{20} ;

con la condición de que R^2 no sea una piridazina o una piridazinona substituida o no substituida;

R^8 es F , alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 ;

R^9 , en cada aparición, es independientemente F , Cl , Br , alquilo C_1-C_4 o alcoxilo C_1-C_4 ;

R^{20} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OR^{21}$, $-NR^{23}R^{24}$, $-NHOH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $(=O)$, $-C(=O)R^{25}$, $-C(=O)OR^{25}$, $-OC(=O)R^{25}$, $-OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $-C(=O)NR^{21}R^{24}$, $-NRC(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(=O)R^{25}$, $-NR^{27}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{27}C(=S)R^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(=O)R^{25}$, $-S(=O)_2R^{25}$, $-S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}SR^{25}$, $-NR^{27}S(=O)R^{25}$, $-NR^{27}S(=O)_2R^{25}$, metilendioxilo, etilendioxilo, propilendioxilo,

alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituido con 1-3 R^{31} ;

alquenilo C_2-C_6 opcionalmente substituido con 1-3 R^{31} ;

alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituido con 1-3 R^{31} ;

cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ;

arilo C_6-C_{10} opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ;

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N , O y S , estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ; y

sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N , O , S , SO y SO_2 , estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ;

R^{21} , en cada aparición, es independientemente H , haloalquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 opcionalmente substituido con 1-3 R^{22} ; alquenilo C_2-C_6 opcionalmente substituido con 1-3 R^{22} ; arilo C_6-C_{10} opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ;

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N , O y S , estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N , O , S , SO y SO_2 , estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente substituido con 1-3 R^{30} ;

R^{22} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-alcoxilo\ C_1-C_6$, fenilo, $-NR^{23}R^{24}$, $-NHOH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $(=O)$, $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}C(=O)R^{21}$, $-NR^{27}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{27}C(=S)R^{28}$, $-SR^{28}$, $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{27}SR^{28}$, $-NR^{27}S(=O)R^{28}$, $-NR^{27}S(=O)_2R^{28}$ y cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^{23} y R^{24} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H , alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

o, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

R²⁵, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -(alquil C₁-C₃)arilo C₆-C₁₀; arilo C₆-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₇; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;

R²⁷, en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

R²⁸, en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

R²⁹, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o -C(=O)CH₃;

R³⁰, en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂R³²;

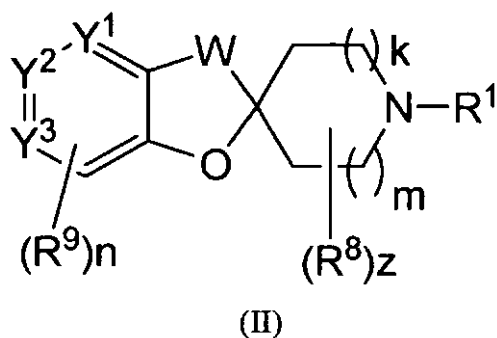
R³¹, en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, =O, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂;

R³², en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (II):



o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y¹ es -CH= o -N=; e Y²=Y³ es -C(X)=CH- o -CH=C(X)-.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-.

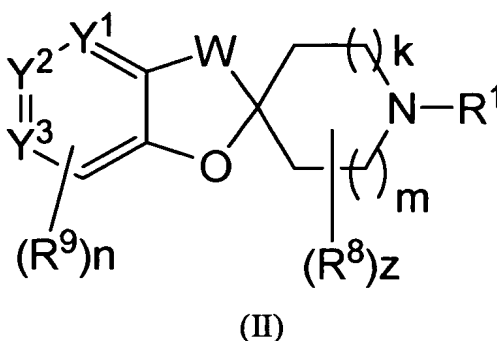
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la suma de m y k es 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la suma de m y k es 2.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es -O-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-.

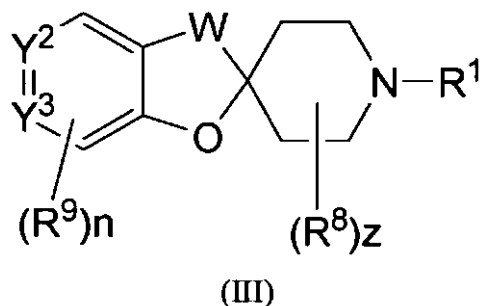
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que z es 0.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (II):



o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

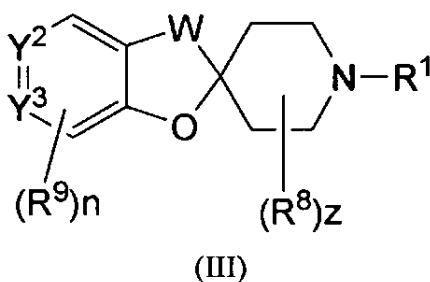
9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (III):



5 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $Y^2=Y^3$ es $-C(X)=CH-$ o $-CH=C(X)-$.

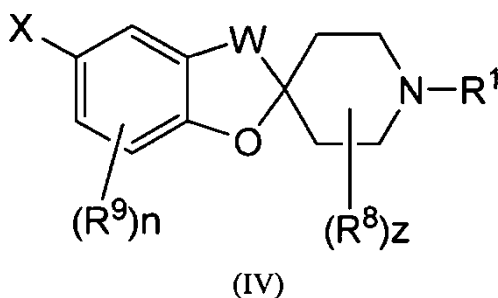
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que W es $-CH_2-O-$ o $-CH_2-CH_2-$.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (III):



10 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (IV):



15 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 12 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

W es $-O-$, $-CH_2-O-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-$,
 R^{23} , en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo; y
 R^{24} , en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 R^{31} ; cicloalquilo C_3-C_7 ; arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO_2 , estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{30} ,
 o R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre

nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰.

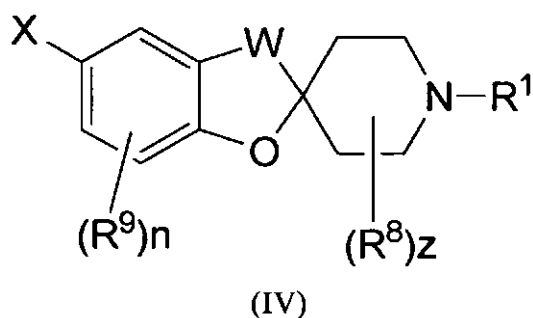
14. El compuesto de la reivindicación 13 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-.

15. El compuesto de la reivindicación 13 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es R², -OR², -OCH₂-R², -OCH(OH)-R², -OCH(OCH₃)-R², -(CH₂-CH=CH-CH₂)-R², -O-(CH₂-CH=CH-CH₂)-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR².

16. El compuesto de la reivindicación 12 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 10 W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-;
 X es R², -OR², -OCH₂-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR²;
 R² se selecciona del grupo que consiste en:
 fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
 15 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y
 sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre azetidino, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo,
 20 1,4-diazapinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3*H*-benzooxazolilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidropirazolopiridinilo, tetrahidro-1,3a,7-triaza-azulenilo y tetrahidrofuranilo, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;
 R⁹, en cada aparición, es independientemente, F o Cl;
 R²⁰, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²⁵, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilo, etilo, propilo, butilo, etilendioxilo, metilo sustituido con R³¹;
 fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y
 30 sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre dihidro-oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 35 R²¹, en cada aparición, es independientemente H, -CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenilo o piridilo;
 R²², en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O)R²⁸ y -NR²⁷S(=O)₂R²⁸; R²³, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;
 R²⁴, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxietilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 40 sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirano, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre azetidino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;
 50 R²⁵, en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, CF₃, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, morfolinilo y furanilo;
 R²⁷, en cada aparición, es independientemente H o metilo;
 R²⁸, en cada aparición, es independientemente H o metilo;
 R²⁹, en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo o -C(=O)CH₃;
 55 R³⁰, en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂CH₃;
 R³¹, en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o tetrahidrofuranilo;
 R³², en cada aparición, es independientemente H o metilo;
 60 n es 0, 1 ó 2; y
 z es 0 ó 1.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (IV):



o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y

sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

con la condición de que R² no sea un anillo de piridazinona sustituido o no sustituido o un anillo de piridazina sustituido o no sustituido;

R²³, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

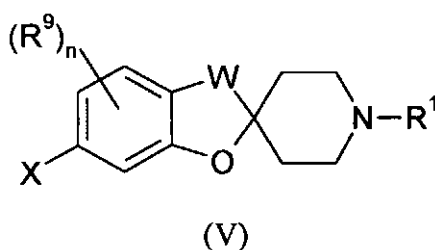
R²⁴, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos

heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros

que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰.

18. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (V):



o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 18 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

W es -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-CH₂-, -C(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-;

R²³, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo; y

R²⁴, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 R³¹; cicloalquilo C₃-C₇; arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; sistema de anillos

heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros

que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a

7 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰.

20. El compuesto de la reivindicación 19 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-.

5 21. El compuesto de la reivindicación 20 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es R², -OR², -OCH₂-R², -OCH(OH)-R², -OCH(OCH₃)-R², -(CH₂-CH=CH-CH₂)-R², -O-(CH₂-CH=CH-CH₂)-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², -NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR².

10 22. El compuesto de la reivindicación 21 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁸ es H.

23. El compuesto de la reivindicación 18 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

W es -CH₂-O- o -CH₂-CH₂-;

X es R², -OR², -OCH₂-R², -NR²⁹R², -N(R²⁹)CH₂-R², -CH₂NR²⁹R², NR²⁹C(=O)R², -NR²⁹C(=O)CH₂-R² o -NR²⁹C(=O)NHR²;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰; y

sistema de anillos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros seleccionado entre azetidino, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,4-diazapinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3*H*-benzoaxazolilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidropirazolopiridinilo, tetrahidro-1,3a,7-triaza-azulenilo y tetrahidrofurano, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R²⁰;

R⁹, en cada aparición, es independientemente, F o Cl;

R²⁰, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -OR²¹, -NR²³R²⁴, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²⁵, -C(=O)OR²⁵, -OC(=O)R²⁵, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(O)R²⁵, -NR²⁷C(=O)OR²⁵, -NR²⁷C(=S)R²⁵, -SR²⁵, -S(=O)R²⁵, -S(=O)₂R²⁵, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁵, -NR²⁷S(=O)R²⁵, -NR²⁷S(=O)₂R²⁵, metilo, etilo, propilo, butilo, etilendioxilo, metilo sustituido con R³¹;

fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; y

sistema de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre dihidrooxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

R²¹, en cada aparición, es independientemente H, -CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenilo o piridilo;

R²², en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, (=O), -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²³R²⁴, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²⁸, -NR²⁷C(=O)OR²⁸, -NR²⁷C(=S)R²⁸, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR²⁷SR²⁸, -NR²⁷S(=O)R²⁸ y -NR²⁷S(=O)₂R²⁸;

R²³, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo y propilo;

R²⁴, en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxietilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirano, estando dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

o R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros seleccionado entre azetidino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, estando dicho anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰;

R²⁵, en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, CF₃, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo y furanilo;

R²⁷, en cada aparición, es independientemente H o metilo;

R²⁸, en cada aparición, es independientemente H o metilo;

R²⁹, en cada aparición, es independientemente H, metilo, etilo o -C(=O)CH₃;

R³⁰, en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂ o -S(=O)₂CH₃;

R³¹, en cada aparición, es independientemente H, -F, -Cl, -OH, =O, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, CF₃, -C(=O)N(R³²)₂, -NHC(=O)N(R³²)₂, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁰; o tetrahidrofuranilo;

R³², en cada aparición, es independientemente H o metilo; y

n es 0 ó 1.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 25. Un compuesto de la reivindicación 1 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia o trastorno del sueño y la vigilia, trastorno de la conducta alimentaria, trastorno de la alimentación, obesidad, trastorno de la cognición, trastorno del estado de alerta, trastorno de la memoria, trastorno del estado de ánimo, alteración de la atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Alzheimer/demencia, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, mareo por movimiento, depresión, trastorno psiquiátrico, epilepsia, trastorno gastrointestinal, trastorno respiratorio, inflamación e infarto de miocardio.
- 10
26. El compuesto para un uso según lo reivindicado en la reivindicación 25, en el que el trastorno es narcolepsia o trastorno del sueño y la vigilia.
- 15 27. El compuesto para un uso según lo reivindicado en la reivindicación 25, en el que el trastorno es trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
28. El compuesto para un uso según lo reivindicado en la reivindicación 25, en el que el trastorno es trastorno de la cognición.
- 20 29. Un compuesto de la reivindicación 1 o una forma estereoisómera, mezcla de formas estereoisómeras, una forma de *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento.