

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 253**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4162** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08756023 .1**  
96 Fecha de presentación: **21.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2152713**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **PIRAZOLOPIRROLIDINOS COMO INHIBIDORES DE GAMMA SECRETASA.**

30 Prioridad:  
**25.05.2007 US 931840 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2012**

73 Titular/es:  
**ELAN PHARMACEUTICALS INC.  
800 GATEWAY BOULEVARD  
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:  
**DRESSEN, Darren;  
BOWERS, Simeon;  
GAROFALO, Albert, W.;  
HOM, Roy, K. y  
MATTSON, Matthew, N.**

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

**ES 2 373 253 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

Pirazolpirrolidinos como inhibidores de gamma secretasa

5 Campo de la invención

La invención se relaciona con compuestos derivados de pirazolpirrolidinos, que inhiben la liberación y/o la síntesis de gamma secretasa y el péptido  $\beta$ -amiloide. Por tanto, los compuestos de esta invención son útiles para prevenir y/o tratar trastornos cognitivos en pacientes susceptibles a trastornos de este tipo, y en forma más específica, para prevenir, tratar y/o detener el avance de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo leve, demencia, síndrome de Down, y otras enfermedades similares. Además, los compuestos de la invención son útiles para iniciar o aumentar la angiogénesis.

15 Estado de la técnica

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo que, clínicamente, se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, las capacidades cognitivas, el razonamiento, el juicio y la estabilidad emocional que llevan gradualmente a un profundo deterioro mental y, por último, a la muerte.

20 El cerebro de pacientes con Alzheimer presenta lesiones características llamadas placas seniles (o amiloides), angiopatía amiloide (depósitos amiloides en vasos sanguíneos) y degeneración neurofibrilar. Gran parte de estas lesiones, en especial las placas amiloides y la degeneración neurofibrilar, se encuentran generalmente en muchas áreas del cerebro humano que son esenciales para la memoria y las funciones cognitivas en pacientes con Alzheimer. En menor cantidad y en una distribución anatómica más restringida estas lesiones se encuentran en el cerebro de la mayor parte de humanos de edad, sin Alzheimer clínico. Además, las placas amiloides y angiopatía amiloide caracterizan el cerebro de personas con Trisomía 21 (Síndrome de Down) y hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch (HCHWA-D). Actualmente y en general, un diagnóstico final de Alzheimer requiere la observación de las lesiones mencionadas en el tejido cerebral de pacientes que murieron con esta enfermedad o, rara vez, en pequeñas muestras de tejido cerebral tomadas durante un procedimiento neuroquirúrgico invasivo.

30 El elemento químico principal de las placas amiloides y los depósitos amiloides vasculares (angiopatía amiloide) característicos del Alzheimer y del resto de los trastornos mencionados es una proteína de unos 4,2 kilodaltons (kD) de 38-43 aminoácidos llamada péptido  $\beta$  amiloide ( $\beta$ AP) o a veces A $\beta$ , A $\beta$ P o  $\beta$ /A4. Glenner, G.G., et al (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 120:885-890 (1984)) purificó por primera vez el péptido  $\beta$  amiloide, y facilitó en una secuencia de aminoácidos parcial. El procedimiento de aislamiento y los datos de secuencia de los primeros 28 aminoácidos se describen en la Patente de los EE. UU. N.º 4.666.829.

40 Los análisis biológicos moleculares y químicos de proteínas demostraron que el péptido  $\beta$  amiloide es un pequeño fragmento de una proteína precursora mucho mayor denominada proteína precursora de amiloide (APP), producida por las células de muchos tejidos de varios animales, entre ellos, los humanos. Conocer la estructura del gen codificador de la APP reveló que el péptido  $\beta$  amiloide surge como un fragmento péptido que se separa de la APP por la(s) enzima(s) proteasa(s). El proceso secuencial de la proteína precursora por las enzimas denominadas genéricamente beta- y gamma-secretasas dan origen al fragmento péptido  $\beta$  amiloide. Ambas enzimas han sido clonadas molecularmente y caracterizadas para diversos niveles.

45 Varias líneas de pruebas indican que el depósito cerebral progresiva del péptido  $\beta$  amiloide juega un rol seminal en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y, durante años o décadas, puede preceder a síntomas cognitivos. Ver, por ejemplo, Selkoe, DJ. *Neuron*, 6:487-498 (1991). El resultado principal es el hallazgo de que las mutaciones de sentido erróneo de ADN en el aminoácido 717 de la isoforma de 770 aminoácidos de la APP se pueden encontrar en miembros afectados pero no en miembros no afectados de muchas familias con una forma de Alzheimer determinada genéticamente (familiar) (Goate, A., y otros *Nature*, 349:704-706 (1991); Chartier-Harlin, M.C., et al, *Nature*, 353:844-846 (1991); y Murrell, J., y otros *Science*, 254:97-99 (1991). En 1992 se informó sobre otra mutación similar, conocida como la variante sueca, que consta de una doble mutación de lisina<sup>595</sup> –metionina<sup>596</sup> en asparagina<sup>595</sup>-leucina<sup>596</sup> (con referencia a la isoforma 695 encontrada en una familia sueca) (Mullan, M., y otros *Nature Genet.*, 1:345-347 (1992)). Los análisis de uniones genéticas revelaron que estas mutaciones, así como otras mutaciones del gen de la APP son la causa molecular específica del Alzheimer en los miembros afectados de estas familias. Además, se identificó una mutación en el aminoácido 693 de la isoforma de 770 aminoácidos de la APP como la causa de la enfermedad de depósito del péptido  $\beta$  amiloide, HCHWA-D, y un cambio de alanina a glicina en el aminoácido 692 parece causar un fenotipo similar al Alzheimer en algunos pacientes, y HCHWA-D en otros. El hallazgo de estas y otras mutaciones en la APP en casos de Alzheimer genético demuestran que la alteración del metabolismo de la APP y el subsiguiente depósito del fragmento del péptido  $\beta$  amiloide, pueden provocar la enfermedad de Alzheimer.

65 A pesar de lo mucho que se ha progresado para entender los mecanismos subyacentes del Alzheimer y otras enfermedades relacionadas con el péptido  $\beta$  amiloide, aún se necesita desarrollar métodos y composiciones para

tratar la(s) enfermedad(es). Lo ideal y ventajoso sería que los métodos de tratamiento se basaran en medicamentos capaces de inhibir la liberación y/o la síntesis del péptido  $\beta$  amiloide *in vivo*.

Una forma de inhibir la síntesis del péptido amiloide *in vivo* es inhibir la gamma secretasa, la enzima responsable de la escisión del carboxilo terminal, lo que resulta en la producción de fragmentos de péptido  $\beta$  amiloide de 40 o 42 residuos de extensión. Los sustratos inmediatos para la gamma secretasa son  $\beta$ -escindidos, así como los fragmentos  $\alpha$ -escindidos de carboxilo-terminales (CTF) de la APP. El sitio de escisión de la gamma-secretasa en fragmentos  $\beta$ - y  $\alpha$ -CTF ocurre en el dominio transmembrana de APP pronosticado. Se demostró que los inhibidores de gamma-secretasa provocan patología amiloide en ratones transgénicos (Dovey, H.F., y otros "Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain". ("Los inhibidores funcionales de gamma secretasa reducen los niveles del péptido beta-amiloide del cerebro". *J Neurochem* 76 (1): 173-81(2001)).

Se reconoce a la gamma secretasa como un complejo multi-subunidad formado por las presenilinas (PS1 o PS2), Nicastrina, Aph-1, y Pen 2 (De Strooper, B., "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex". ("Aph-1, Pen-2, y Nicastrina con Presenilina generan un complejo gamma-secretasa activo".) *Neuron* 38(1): 9-12 (2003); Edbauer, D., y otros "Reconstitution of gamma-secretase activity". ("Reconstitución de la actividad de gamma secretasa".) *Nat Cell Biol* 5 (5): 486-8; (2003); Kimberly, W.T., y otros "Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2". ("La gamma secretasa es un complejo proteico de la membrana formado por presenilina, nicastrina, Aph-1 y Pen-2".) *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (11) 6382-7 (2003)). Existen muchas evidencias que indican que la PS abarca el medio catalítico del complejo, mientras que las otras subunidades identificadas son necesarias para la adecuada maduración y localización subcelular del complejo enzimático activo (revisado en De Strooper, B., "Aph-1, Pen-2 and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex". ("Aph-1, Pen-2, y Nicastrina con Presenilina generan un complejo gamma-secretasa activo".) *Neuron* 38 (1): 9-12.) (2003). De acuerdo con esta hipótesis: Los ratones noqueados con PS presentan reducciones considerables de la producción de  $\beta$ -amiloide (De Strooper, B., y otros "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein". ("La deficiencia de presenilina-1 inhibe la normal escisión de la proteína precursora de amiloide".) *Nature* 391(6665): 387-90 (1998)); Haass, C., y otros "Alzheimer's disease. A technical KO of amyloid-beta peptide". ("Enfermedad de Alzheimer. Knock-out técnico del péptido  $\beta$ -amiloide".) *Nature* 391 (6665) 339-40 (1998); Herreman, A.L., y otros "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells". ("Inactivación total de la actividad de la gamma secretasa en células madre embrionarias con deficiencia de presenilina".) *Nat Cell Biol* 2(7): 461-2 (2000)); las mutaciones puntuales de los residuos de aspartato indicadores de un sitio activo en dominios transmembrana de la PS inhiben la producción de  $\beta$ -amiloide en células en forma eminentemente negativa (Wolfe, M.S., y otros "Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity". ("Dos aspartatos transmembrana en la presenilina-1 requeridos para la endoproteólisis de presenilina y la actividad de la gamma-secretasa".) *Nature* 398 (6727): 513-7 (1999); Kimberly, W.T., y otros "The transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for gamma-secretase activity and amyloid beta-protein generation". ("Los aspartatos transmembrana en la presenilina 1 y 2 son indispensables para la actividad de la gamma secretasa y la generación de  $\beta$ -proteína amiloide".) *J Biol Chem* 275(5): 3173-8 (2000)); los isómeros en estado de transición basados en secuencias de sustratos dirigidos al sitio activo diseñados para inhibir la gamma secretasa se conjugan directamente con la PS (Esler, W. P., y otros "Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1". ("Inhibidores análogos en estado de transición de gamma secretasa se ligan directamente a la presenilina-1".) *Nat Cell Biol* 2(7): 428-34 (2000); Li, Y.M., y otros "Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1". ("Inhibidores fotoactivados de gamma-secretasa dirigidos en forma covalente al sitio activo etiquetan la presenilina 1".) *Nature* 405(6787): 689-94 (2000)); finalmente, de la misma forma se ha demostrado que los inhibidores alostéricos de gamma secretasa se unen directamente a la PS (Seiffert, D., y otros "Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-secretase inhibitors". ("Presenilina-1 y -2 son blancos moleculares para los inhibidores de gamma-secretasa") *J Biol Chem* 275 (44) 34086-91 (2000)).

Los resultados actuales indican que, además del procesamiento de la APP que resulta en la síntesis de  $\beta$ -amiloide, la gamma secretasa también media la escisión intramembrana de otras proteínas transmembrana del tipo I (revisado en Fortini, M.E. "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface receptor signaling". ("Proteólisis mediada por gamma secretasa en la señalización de receptor de superficie celular".) *Nat Rev Mol Cell Biol* 3 (9): 673-84 (2002), ver también Struhl, G., y otros "Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins". ("Requerimientos para la escisión dependiente de la presenilina de Notch y de otras proteínas transmembrana".) *Mol Cell* 6(3): 625-36 (2000)). Es digna de mención entre los sustratos conocidos de gamma secretasa la proteína Notch 1 en mamíferos. La proteína Notch 1 es importante para determinar el destino celular durante el desarrollo, y la homeostasis de tejidos adultos. Al ocurrir el compromiso del ligando vía el ectodominio de la proteína Notch, ésta atraviesa un proceso extracelular e intramembranoso similar al de la APP. El proceso intramembranoso de Notch mediado por la gamma secretasa lleva a la liberación del dominio intracelular de la Notch (NICD). El fragmento del NICD media la señalización de Notch a través de la translocación al núcleo, donde regula la expresión de los genes que median la diferenciación celular en muchos tejidos durante el desarrollo, así como en el adulto.

La interrupción de la señalización de Notch por nocaout genético (KO) resulta en el fenotipo letal de embriones de ratones (Swiatek, P.J., y otros "Notch 1 is essential for postimplantation development in mice". ("Notch 1 es esencial

para el desarrollo postimplantación en ratones".) *Genes Dev* 8 (6): 707-19 (1994) y Conlon, R.A., y otros "Notch 1 is required for the coordinate segmentation of somites" ("Notch 1 es necesario para la segmentación coordinada de somitas") *Development* 121 (5): 1533-45 (1995). El fenotipo KO de Notch es muy similar al fenotipo KO observado para la PS1 en ratones, y reproducido con precisión por ratones doble KO para PS1/PS2 (De Strooper, y otros "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein". ("La deficiencia de presenilina-1 inhibe la normal escisión de la proteína precursora de amiloide".) *Nature* 391(6665): 387-90 (1998); Donoviel, D. B., y otros "Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects". ("Los ratones que carecen de ambos genes de presenilina presentan defectos embrionarios en la etapa temprana".) *Genes Dev* 13(21): 2801-10 (1999); y Herreman, A., y otros "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells" ("Inactivación total de la actividad de la gamma-secretasa en las células madre embrionarias con deficiencia de presenilina") *Nat Cell Biol* 2 (7): 461-2 (2000)).

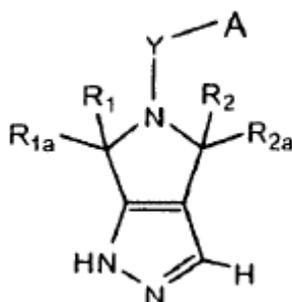
Además, se ha encontrado que los inhibidores de la gamma-secretasa aumentan la angiogénesis. Ver US 2006/0264380. Por tanto, los inhibidores de gamma secretasa de la invención sirven para promover la angiogénesis.

Otros estudios determinaron que los inhibidores de gamma secretasa pueden prevenir la activación de Notch y reducir la proliferación en algunos tipos de cáncer en humanos. Konishi J., y otros *Cancer Res.* 2007 Sep 1; 67(17):8051-7; Miele, L., y otros *Curr Cancer Drug Targets.* 2006 Jun; 6(4):313-23, "NOTCH signaling as a novel cancer therapeutic target". ("Señalización NOTCH como un blanco terapéutico oncológico novel".)

Por ejemplo, los inhibidores de gamma secretasa se describen en US 2005/085506 y WO 2007/022502. US 2005/085506 describe a los inhibidores de gamma secretasa basados en N-fenilsulfonil piperidinas, así como a N-fenilsulfonil-pirrolidinas. Los inhibidores de gamma secretasa descritos en WO 2007/022502 se basan en azabiciclo[3.3.1]nonanos.

#### Resumen de la invención

En sentido amplio, la invención brinda compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

estereoisómeros, tautómeros, mezclas de estereoisómeros y/o tautómeros o sales aceptables para uso farmacéutico, en donde

A es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo o heterociclilo, en donde cada anillo es sustituido opcionalmente en una posición sustituible con uno o más de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi, arilalquilo, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> alquil-C(O)OR', heteroarilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, aroilo, o -SO<sub>2</sub>-NR'R", y en donde

cuando A es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es sustituido opcionalmente en una posición sustituible con uno o más de halógeno, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi, arilalquilo, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>alquil-C(O)OR', heteroarilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, aroilo, o -SO<sub>2</sub>-NR'R",

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>2a</sub>, son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo, heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)NR'R", -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-NR'R", hidroxilo, CN, o -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo, y heterociclilo es sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcanoilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi,

-C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'; o R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> en donde uno de los carbonos es reemplazado opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O u S y en donde dicho anillo puede ser sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5  
o  
R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo;  
R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R" junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluya opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S;

10  
Y es SO<sub>2</sub>- o -SO<sub>2</sub>-O- o SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>-; y

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15  
Los compuestos de la Fórmula I inhiben la liberación del péptido β-amiloide y/o su síntesis; por tanto, sirven para prevenir la enfermedad de Alzheimer (AD) en pacientes susceptibles de contraer Alzheimer y/o en el tratamiento de pacientes con AD para inhibir el avance del deterioro de su estado. Además, la invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la Fórmula I, y los métodos que emplean dichos compuestos o composiciones en el tratamiento de enfermedades cognitivas, incluyendo el Alzheimer, e incluyendo el alzhéimer prodrómico.

20  
Además, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que contrajo una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que incluye la enfermedad de Alzheimer, o para prevenir que la contraiga, para ayudar a prevenir o retardar la aparición de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) y prevenir o demorar la aparición del Alzheimer en aquellos que pasarían de MCI a AD, para tratar el síndrome de Down, para tratar a humanos con hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, para tratar angiopatías amiloides cerebrales y prevenir sus posibles consecuencias, es decir, la hemorragia lobar aislada y recurrente, para tratar otras demencias degenerativas, lo que incluye demencias de origen mixto vascular y degenerativo, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración córtico-basal, degeneración macular relacionada con la edad o enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos, y a quienes necesiten dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I.

25  
La invención también proporciona un método para influir en un estado de enfermedad en una célula, grupo de células u organismo, lo que comprende: administrar, como mínimo, un inhibidor de gamma-secretasa o un inhibidor de la vía de gamma-secretasa de la Fórmula I, o una sal de la misma aceptable para uso farmacéutico, a la célula, grupo de células u organismo, en donde la enfermedad sea seleccionada del grupo que consta de cáncer, trastornos intraoculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad) y enfermedades relacionadas con el depósito proteico descritas más arriba, síndrome de Down, Hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración córtico-basal, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos.

30  
Más allá de esto, la invención proporciona un método para aumentar el proceso angiogénico en una célula, grupo celular u organismo, lo que incluye administrar una composición farmacéutica formada por una cantidad farmacéuticamente eficaz de, al menos, un inhibidor de gamma-secretasa o un inhibidor de la vía de gamma-secretasa de la Fórmula I, o una sal de la misma aceptable para uso farmacéutico, a la célula, grupo de células u organismo.

35  
Aún más allá de eso, la invención proporciona un método para aumentar el proceso angiogénico en una célula, grupo celular u organismo, lo que comprende administrar una composición farmacéutica formada por una cantidad eficaz de, al menos, un inhibidor de gamma-secretasa o un inhibidor de la vía de gamma-secretasa de la Fórmula I, o una sal de la misma aceptable para uso farmacéutico, a la célula, grupo de células u organismo, en donde la composición farmacéutica se administre para prevenir, tratar o curar una condición tratable aumentando la angiogénesis.

40  
Y avanzando un paso más aún, la invención proporciona un método de tratamiento del cáncer, lo que incluye pero no se limita al meduloblastoma con altos niveles del gen Notch2, cánceres colorrectales (tratados con compuestos de la invención solamente o con taxanos), cánceres de pulmón, leucemia linfoblástica aguda y otros cánceres hematológicos, sarcoma de Kaposi, cáncer de mama y melanoma.

45  
Además, la invención proporciona un método de exploración de una sustancia que inicie o aumente la angiogénesis, lo que comprende: la medición de una actividad de la vía de gamma secretasa en presencia de un compuesto candidato en un modelo adecuado; la medición de una actividad de una vía de gamma-secretasa en ausencia de un compuesto candidato; y la comparación de dicha actividad en presencia de un compuesto candidato con dicha actividad en ausencia del compuesto candidato, en donde un cambio en la actividad indica que dicho candidato

inicia o aumenta la angiogénesis.

En otro sentido, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos de interés, así como sirve para preparar los compuestos de interés.

5

### Descripción detallada de la invención

Tal como se describió anteriormente, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I.

10 En otro sentido, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 2, es decir, compuestos de la Fórmula I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $C_1-C_6$  alquilo, haloalquilo  $C_1-C_6$ , arilo, arilo  $C_1-C_6$ , alquilo, heteroarilo, heterociclil-C(O)OR', -CONR R", haloalcoxialquilo  $C_1-C_4$ , hidroxil  $C_1-C_6$  alquilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , alcanoil  $C_2-C_6$ , ariloxi  $C_1-C_6$  alquilo, heteroariloxi  $C_1-C_6$  alquilo, - $C_0-C_6$  alquil-OC(O)NR'R", - $C_0-C_6$  alquil-NR'R", hidroxilo, CN, o - $C_0-C_6$  alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde  
15 cada grupo arilo, heteroarilo, y heterociclilo es sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alcanoil  $C_1-C_6$ , halo  $C_1-C_4$  alquilo, halo  $C_1-C_4$  alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 3, es decir, compuestos de la Fórmula I en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $C_3-C_6$  cicloalquil $C_1-C_6$  alquilo, haloalquilo  $C_1-C_6$ , arilo, aril $C_1-C_6$  alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalquilo,  $C_1-C_6$ , haloalcoxialquilo  $C_1-C_4$ , hidroxil  $C_1-C_6$  alquilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , alcanoil  $C_2-C_6$ , ariloxi  $C_1-C_6$  alquilo, heteroariloxi  $C_1-C_6$  alquilo, - $C_0-C_6$  alquil-OC(O)NR'R", - $C_0-C_6$  alquil-NR'R", hidroxilo, CN o - $C_0-C_6$  alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde  
25 cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alcanoil  $C_1-C_6$ , halo  $C_1-C_4$  alquilo, halo  $C_1-C_4$  alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'; y  $R_1$  y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ .

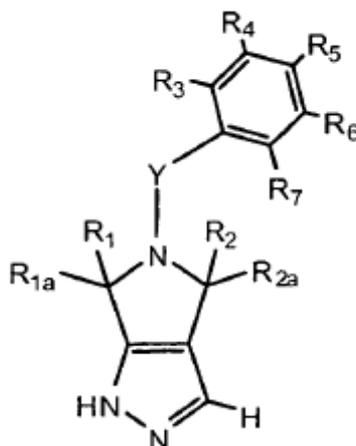
30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 3a, es decir, compuestos de Fórmula 3 en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  o haloalcoxi  $C_1-C_6$ , y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

35 En otro sentido, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 3b, es decir, compuestos de la Fórmula 3, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ;  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_6$ , halo  $C_1-C_4$  alquilo, halo  $C_1-C_4$  alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, hidroxil  $C_1-C_4$  alquilo, CN o -C(O)OR'; R' es alquilo  $C_1-C_6$ , y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 3c, es decir, compuestos de Fórmula 3 en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $R_1$  es heteroarilo y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 4, es decir, compuestos de Fórmula I, en donde A es naftilo, que es opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles con halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, hidroxialquilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo  $C_1-C_6$ ), -NR'R", alcanoil  $C_1-C_6$ , fenilo, benzilo, benzoilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R", donde cada R' y R" es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 4A, es decir, compuestos de la Fórmula I con la fórmula:

Fórmula 4<sup>a</sup>

en donde,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi (por ejemplo, feniloxi), arilalquilo (por ej. benziloxi), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo (por ejemplo, fenilo), arilalquilo (por ejemplo, benzilo), aroilo (por ejemplo, benzoilo), o SO<sub>2</sub>-NR'R'', o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo arilo bicíclico o un anillo heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, furanilo, pirrolilo, thiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanoilo es opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno; o

cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no son parte de un anillo, entonces R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y los carbonos a los cuales están unidos pueden formar un anillo fenilo o un anillo heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanoilo es opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno; y

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, arilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R'', haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)NR'R'', -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-NR'R'', hidroxilo, CN, o -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN, o -C(O)OR'; o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O u S y en donde dicho anillo puede ser opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, CN, o -C(O)OR', y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5a, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> es heteroarilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo, piridilo o tienilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN, o -C(O)OR', donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R' y R'' junto con el átomo al

que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5b, es decir, compuestos de la Fórmula 5a, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales es sustituido, al menos, con un grupo que es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5c, es decir, compuestos de la Fórmula 5a, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales no es sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5d, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5e, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 5f, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H. En una configuración R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es H. En otra configuración, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. Y en otra configuración, R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos etilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 6, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4, 4A, 5, 5a, 5b, 5c, 5d o 5e, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo, o fenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, en donde cada grupo fenilo es sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcanilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN o -C(O)OR'.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 6a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 4, 4A, 5, 5a, 5b, 5c, 5d, o 5e en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 6b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 6c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 4, 4A, 5, 5a, 5b, 5c, 5d, o 5e en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 6d, es decir, compuestos de las fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es C(O)OR', R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 6e, es decir, compuestos de las Fórmulas 4, 4A o 5a, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es heteroarilo y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 6f, es decir, compuestos de las Fórmulas 4, 4A o 5a, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 6g, es decir, compuestos de las Fórmulas 4, 4A, 5 o 5a, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es furanilo, piridilo o tienilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7c, es decir compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son H. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí.

- En una configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , o  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7d, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ , o  $\text{C}_6$ .
- 5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7e, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  y  $R_2$  son cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ , o  $\text{C}_6$ . En una configuración, al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ . En otra configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son cicloalquilo  $\text{C}_3$ .
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7f, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es metilo, etilo, propilo o isopropilo, y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración  $R_1$  es etilo y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ , o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ .
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7g, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7h, es decir, compuestos de la Fórmula 7g, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7i, es decir, compuestos de la Fórmula 7g, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CF}_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{-F}$  o  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ .
- 25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7j, es decir, compuestos de la Fórmula 7g, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7k, es decir, compuestos de la Fórmula 7g, en donde  $R_2$  es H o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.
- 30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7l, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.
- 35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7m, es decir, compuestos de la Fórmula 7l, en donde  $R_2$  es H.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7n, es decir, compuestos de la Fórmula 7l, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- 40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7o, es decir, compuestos de la Fórmula 7l, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CF}_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{-F}$  o  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ .
- 45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7p, es decir, compuestos de la Fórmula 7l, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7q, es decir, compuestos de la Fórmula 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ , y  $R_1$  son hidrógeno.
- 50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7r, es decir, compuestos de la Fórmula 7q, en donde  $R_2$  es H.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7s, es decir, compuestos de la Fórmula 7q, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ , o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- 55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7t, es decir, compuestos de la Fórmula 7q, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CF}_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{-F}$  o  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ .
- 60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7u, es decir, compuestos de la Fórmula 7q, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7v, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .
- 65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7w, es decir, compuestos de la Fórmula 7v, en

donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7x, es decir, compuestos de la Fórmula 7v, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7y, es decir, compuestos de la Fórmula 7v, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$ .

15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z1, es decir, compuestos de la Fórmula 7z, en donde  $R_2$  es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z2, es decir, compuestos de la Fórmula 7z, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z3, es decir, compuestos de la Fórmula 7z, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z4, es decir, compuestos de las fórmulas 4 o 4A, donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z5, es decir, compuestos de la Fórmula 7z4, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z6, es decir, compuestos de la Fórmula 7z4, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z7, es decir, compuestos de la Fórmula 7z4, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z8, es decir, compuestos de la Fórmula 7z4, en donde  $R_1$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z9, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z10, es decir, compuestos de la Fórmula 7z9, en donde  $R_1$  es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z11, es decir, compuestos de la Fórmula 7z9, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z12, es decir, compuestos de la Fórmula 7z9, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z13, es decir, compuestos de la Fórmula 7z9, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z14, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ , y  $R_2$  son hidrógeno.

60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z15, es decir, compuestos de la Fórmula 7z14, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z16, es decir, compuestos de la Fórmula 7z14, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z17, es decir, compuestos de la Fórmula 7z14, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z18, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- 5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z19, es decir, compuestos de la Fórmula 7z18, en donde  $R$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z20, es decir, compuestos de la Fórmula 7z18, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3, C_5, o C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z21, es decir, compuestos de la Fórmula 7z18, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z22, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3, CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . y en otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$ .
- 15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z23, es decir, compuestos de la Fórmula 7z22, en donde  $R_1$  es H.
- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z24, es decir, compuestos de la Fórmula 7z22, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3, C_5, o C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 7z25, es decir, compuestos de la Fórmula 7z22, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar un oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8a, es decir, compuestos de la Fórmula 8 donde  $R_1$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{1a}$  es H.
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8b, es decir, compuestos de las fórmulas 8 o 8a, en donde  $R_1$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_1$  es H. En otra configuración,  $R_1$  es metilo o etilo.
- 35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8c, es decir, compuestos de las fórmulas 8 u 8a, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3, C_4, C_5, o C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ .
- En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 8d, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo, y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.
- 40 En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 8e, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.
- 45 En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 8f, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{1a}$  es hidrógeno.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8g, es decir, compuestos de la Fórmula 8f, en donde  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8h, es decir, compuestos de la Fórmula 8f, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8i, es decir, compuestos de la Fórmula 8f, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8j, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8k, es decir, compuestos de la Fórmula 8j donde  $R_2$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{2a}$  es H.
- 65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8l, es decir, compuestos de las Fórmulas 8j u 8k, en donde  $R_2$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_2$  es H. En otra configuración,

R<sub>2</sub> es metilo o etilo.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8m, es decir, compuestos de las Fórmulas 8j u 8k, en donde R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>.
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8n, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> se combinan para formar oxo, y R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8o, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> se combinan para formar ciclopropilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 20 En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 8p, es decir, compuestos de las Fórmulas 4 o 4A, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> se combinan para formar oxo y R<sub>2a</sub> es hidrógeno.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8q, es decir, compuestos de la Fórmula 8p, en donde R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8r, es decir, compuestos de la Fórmula 8p, en donde R<sub>2</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 8s, es decir, compuestos de la Fórmula 8p, en donde R<sub>2</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>F o CH<sub>2</sub>Cl.
- 40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4A hasta la 8s inclusive, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son independientemente uno del otro hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi.
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9a, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son independientemente uno del otro metilo, etilo, propilo o isopropilo.
- 50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9b, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son independientemente uno del otro H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, o OCHF<sub>2</sub>.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9c, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>5</sub> es metilo, etilo, propilo o isopropilo. En una configuración, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son también independientemente uno del otro H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> u OCHF<sub>2</sub>.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9d, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>5</sub> es H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> u OCHF<sub>2</sub>.
- 65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9e, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>5</sub> es cloro. En una configuración, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son también independientemente uno del otro H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> u OCHF<sub>2</sub>.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9f, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>5</sub> es fluoro. En una configuración, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son también independientemente uno del otro H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> u OCHF<sub>2</sub>.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9g, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>5</sub> es CF<sub>3</sub>. En una configuración, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son también independientemente uno del otro H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> u OCHF<sub>2</sub>.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9h, es decir, compuestos de la Fórmula 9, en donde R<sub>5</sub> es OCF<sub>3</sub>. En una configuración, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son también independientemente uno del otro H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, metoxi CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> u OCHF<sub>2</sub>.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9h1, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4A hasta la 8s inclusive, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son independientemente uno del otro hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alcoxi, feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R", alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, benzilo, o benzoilo. En una configuración, uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> es feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R", alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, benzilo, o benzoilo. En otra configuración, uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> es feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R", alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, benzilo, o benzoilo, mientras las otras variables son H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9i, es decir, compuestos de las Fórmulas 9, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h, o 9h1 en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son H.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9j, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4A hasta la 8s inclusive, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo fenilo, que es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanilo es opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de halógeno. En una configuración, el anillo fenilo no es sustituido.

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9k, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4A hasta la 8s inclusive, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo que está seleccionado del grupo de tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo  
15 alcanilo es opcionalmente sustituido hasta con 3 átomos de halógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9l, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4A hasta la 8s inclusive, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo, que es seleccionado del grupo de tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo,  
20 isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanilo es opcionalmente sustituido hasta con 3 átomos de halógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9m, es decir, compuestos de la Fórmula 9l, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo que es seleccionado del grupo de tienilo, furanilo y pirrolilo.  
25

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9n, es decir, compuestos de la Fórmula 9l, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo que es seleccionado del grupo formado por tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo.  
30

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9o, es decir, compuestos de la Fórmula 9j, 9k, 9l, 9m o 9n, en donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H.

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9p, es decir, compuestos de la Fórmula 9o en donde R<sub>5</sub> es F, Cl, CF<sub>3</sub> o H. En una configuración, R<sub>5</sub> es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9q, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4 hasta la 8s inclusive, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos no forman un anillo, luego R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y los carbonos a los cuales están unidos pueden formar un anillo fenilo o un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanilo es opcionalmente sustituido hasta con 3 átomos de halógeno.  
40  
45

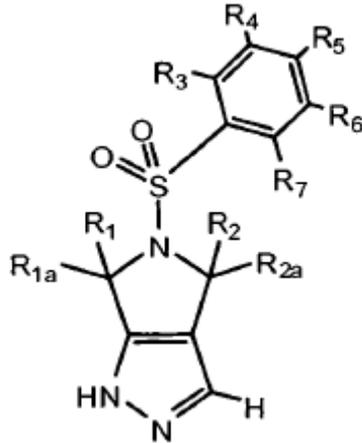
En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9r, es decir, compuestos de la Fórmula 9q, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo fenilo, que está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F), o alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanilo está sustituido opcionalmente hasta con 3 átomos de halógeno. En una configuración, el anillo fenilo no está sustituido.  
50

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9s, es decir compuestos de la Fórmula 9q, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo que se selecciona del grupo de tienilo, furanilo y pirrolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanilo está sustituido opcionalmente con hasta 3 átomos de halógeno. En una configuración, el grupo heteroarilo no es sustituido.  
55

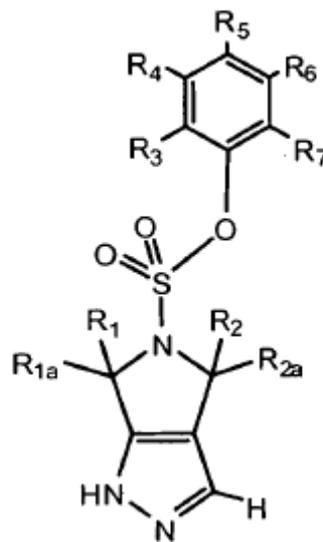
En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9t, es decir compuestos de la Fórmula 9q, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo que se selecciona del grupo de tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el grupo alcanilo está sustituido opcionalmente con hasta 3 átomos de halógeno. En una configuración, el grupo heteroarilo no es sustituido.  
60  
65

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9u, es decir, compuestos de acuerdo con

cualquiera de las Fórmulas 4A a 9t, y la fórmula será:

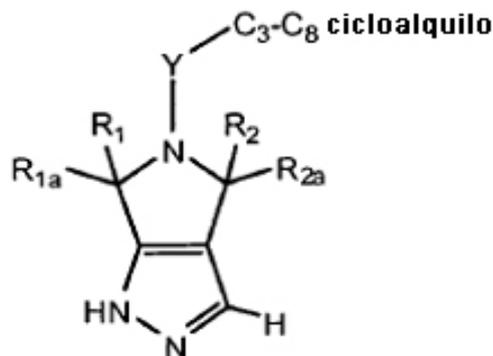


5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9v, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 4A a 9t, y la fórmula será:



10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 9x, es decir, compuestos de la Fórmula 9w en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o H. En una configuración, R<sub>10</sub> es metilo. En otra configuración, R<sub>10</sub> es hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 10, es decir, compuestos de la Fórmula I con la fórmula:



Fórmula 10

en donde,

5 el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi (por ejemplo, feniloxi), benziloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo, o SO<sub>2</sub>-NR'R";

10 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-OC(O)NR'R", -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-NR'R", hidroxilo, CN, o -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'; o

15 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> juntos con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O u S, y en donde dicho anillo puede ser opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; o

20 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R" junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S.

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, CN, o -C(O)OR', y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11a, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> es heteroarilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo, piridilo o tienilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R' y R" junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11b, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales es sustituido con al menos un grupo que es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11c, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales no es sustituido.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11d, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11e, es decir, compuestos de la Fórmula 10 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 11f, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H. En una configuración R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es H. En otra configuración, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. Y en otra configuración, R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos etilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí.

60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 10, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, o 11e, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo, fenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, en donde cada grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 11, 11a, 11b, 11c, 11 d, u 11e donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanóilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 12b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 10, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, u 11e en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, u 11e, donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12d, es decir, compuestos de acuerdo con la Fórmula 10, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es C(O)OR', R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12e, es decir, compuestos de la Fórmula 10 en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es heteroarilo y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12f, es decir, compuestos de las Fórmulas 10 u 11a, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 12g, es decir, compuestos de las Fórmulas 10 u 11a, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es furanilo, piridilo o tienilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13c, es decir compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son H, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí. En una configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, o -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13d, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>.
- 50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13e, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>. En una configuración, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cicloalquilo C<sub>3</sub>.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13f, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno, R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo o isopropilo, y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>. En una configuración R<sub>1</sub> es etilo y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13g, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13h, es decir, compuestos de la Fórmula 13g, en donde R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es ciclopropilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13i, es decir, compuestos de la Fórmula 13g, en donde R<sub>2</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>. En otra configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>-F o CH<sub>2</sub>-Cl.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13j, es decir, compuestos de la Fórmula 13g, en donde R<sub>2</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13k, es decir, compuestos de la Fórmula 13g, en donde R<sub>2</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración, R<sub>2</sub> es metilo. Y en otra configuración, R<sub>2</sub> es etilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13l, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es metilo o etilo o n-propilo. En otra

configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13m, es decir, compuestos de la Fórmula 13l, en donde  $R_2$  es H.

5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13n, es decir, compuestos de la Fórmula 13l, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13o, es decir, compuestos de la Fórmula 13l, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13p, es decir, compuestos de la Fórmula 13l, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13q, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_1$  son hidrógeno.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13r, es decir, compuestos de la Fórmula 13q, en donde  $R_2$  es H.

20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13s, es decir, compuestos de la Fórmula 13q, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13t, es decir, compuestos de la Fórmula 13q, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13u, es decir, compuestos de la Fórmula 13q, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13v, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13w, es decir, compuestos de la Fórmula 13v, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13x, es decir, compuestos de la Fórmula 13v, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13y, es decir, compuestos de la Fórmula 13v, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$ .

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z1, es decir, compuestos de la Fórmula 13z, en donde  $R_2$  es H.

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z2, es decir, compuestos de la Fórmula 13z, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z3, es decir, compuestos de la Fórmula 13z, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z4, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z5, es decir, compuestos de la Fórmula 13z4, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z6, es decir, compuestos de la Fórmula 13z4, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z7, es decir, compuestos de la Fórmula 13z4,

en donde  $R_1$  es hidroxialoalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z8, es decir, compuestos de la Fórmula 13z4, en donde  $R_1$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z9, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z10, es decir, compuestos de la Fórmula 13z9, en donde  $R_1$  es H.

15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z11, es decir, compuestos de la Fórmula 13z9, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z12, es decir, compuestos de la Fórmula 13z9, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z13, es decir, compuestos de la Fórmula 13z9, en donde  $R_1$  es hidroxialoalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z14, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_2$  son hidrógeno.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z15, es decir, compuestos de la Fórmula 13z14, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z16, es decir, compuestos de la Fórmula 13z14, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z17, es decir, compuestos de la Fórmula 13z14, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z18, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z19, es decir, compuestos de la Fórmula 13z18, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z20, es decir, compuestos de la Fórmula 13z18, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z21, es decir, compuestos de la Fórmula 13z18, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z22, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$ .

55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z23, es decir, compuestos de la Fórmula 13z22, en donde  $R_1$  es H.

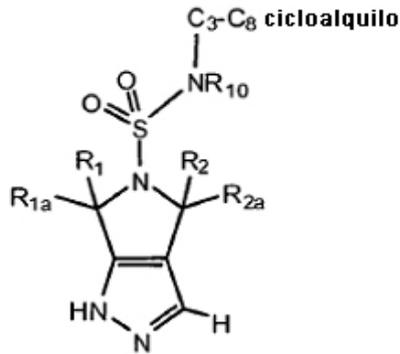
En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z24, es decir, compuestos de la Fórmula 13z22, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 13z25, es decir, compuestos de la Fórmula 13z22, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

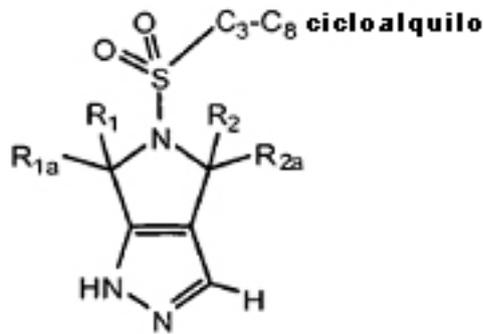
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14a, es decir, compuestos de la Fórmula 14 donde  $R_1$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{1a}$  es H.
- 5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14b, es decir, compuestos de las fórmulas 14 o 14a, en donde  $R_1$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_1$  es H. En otra configuración,  $R_1$  es metilo o etilo.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14c, es decir, compuestos de las fórmulas 14 o 14a, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14d, es decir, compuestos de la Fórmula 14, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo, y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14e, es decir, compuestos de la Fórmula 14, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.
- En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 14f, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{1a}$  es hidrógeno.
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14g, es decir, compuestos de la Fórmula 14f, en donde  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14h, es decir, compuestos de la Fórmula 14f, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14i, es decir, compuestos de la Fórmula 14f, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14j, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14k, es decir, compuestos de la Fórmula 14j donde  $R_2$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{2a}$  es H.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14l, es decir, compuestos de las fórmulas 14j o 14k, en donde  $R_2$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_2$  es H. En otra configuración,  $R_2$  es metilo o etilo.
- 40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14m, es decir, compuestos de las fórmulas 14j o 14k, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ .
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14n, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14o, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.
- 50 En un aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 14p, es decir, compuestos de la Fórmula 10, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{2a}$  es hidrógeno.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14q, es decir, compuestos de la Fórmula 14p, en donde  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14r, es decir, compuestos de la Fórmula 14p, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 14s, es decir, compuestos de la Fórmula 14p, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- 65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 15, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 10 hasta la 14s incluida, en donde el grupo cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_8$  (grupo A de la Fórmula I) es ciclopropilo sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo  $C_1-C_2$ , halo $C_1-C_2$  alquilo, alcoxi  $C_1-C_2$ , halo $C_1-C_2$





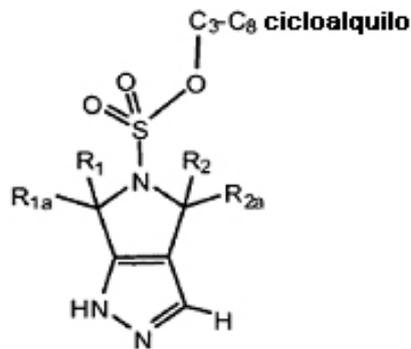
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 20b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 10 hasta la 20 incluida, y la fórmula será:

5



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 20c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 10 hasta 20 incluida, y la fórmula será:

10

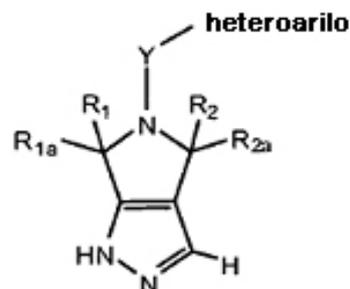


En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en donde A es heteroarilo, que está sustituido opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, arilo, o -SO<sub>2</sub>-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 21, es decir, compuestos de la Fórmula I con siguiente fórmula,

20



en donde:

el grupo heteroarilo está sustituido opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R";

R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)NR'R", -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-NR'R", hidroxilo, CN, o -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'; o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O u S y en donde dicho anillo puede ser opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R" junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluya opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21a, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, CN o C(O)OR', y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21b, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> es heteroarilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo, piridilo o tienilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R' y R" junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21c, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo 1,3,4; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales es sustituido con al menos un grupo que es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21d, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales no es sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21e, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21f, es decir, compuestos de la Fórmula 21 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 21g, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son H. En una configuración, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es H. En otra configuración, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. Y en otra configuración, R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos etilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 22, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, o 21f, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo, fenilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, en donde cada grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 22a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 21, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, o 21f, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 22b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21, 21a, 21b, 21c, 21 d, 21e, o 21f, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 22c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, o 21f, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 22d, es decir, compuestos de la Fórmula 21 en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es -C(O)OR', R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 22e, es decir, compuestos de la Fórmula 21 en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es heteroarilo y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 22f, es decir, compuestos de las Fórmulas 21 o 21b, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4 oxadiazolilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 22g, es decir, compuestos de las Fórmulas 21 o 21b, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es furanilo, piridilo o tienilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.
- 40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23c, es decir compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son H, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí. En una configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF, CF<sub>3</sub>, o -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23d, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>.
- 50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23e, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>. En una configuración, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cicloalquilo C<sub>3</sub>.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23f, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno, R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo o isopropilo, y R<sub>2</sub> son cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es etilo y R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23g, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23h, es decir, compuestos de la Fórmula 23g, en donde R<sub>2</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es ciclopropilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23i, es decir, compuestos de la Fórmula 23g, en donde R<sub>2</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>. En otra configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>-F o CH<sub>2</sub>-Cl.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23j, es decir, compuestos de la Fórmula 23g, en donde R<sub>2</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23k, es decir, compuestos de la Fórmula 23g, en donde R<sub>2</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración, R<sub>2</sub> es metilo. Y en otra configuración, R<sub>2</sub> es etilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23l, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> es metilo. Y en otra configuración, R<sub>1</sub> es etilo.

- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23m, es decir, compuestos de la Fórmula 23l, en donde  $R_2$  es H.
- 5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23n, es decir, compuestos de la Fórmula 23l, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23o, es decir, compuestos de la Fórmula 23l, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .
- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23p, es decir, compuestos de la Fórmula 23l, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23q, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_1$  son hidrógeno.
- 15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23r, es decir, compuestos de la Fórmula 23q, en donde  $R_2$  es H.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23s, es decir, compuestos de la Fórmula 23q, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23t, es decir, compuestos de la Fórmula 23q, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .
- 25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23u, es decir, compuestos de la Fórmula 23q, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23v, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23w, es decir, compuestos de la Fórmula 23v, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23x, es decir, compuestos de la Fórmula 23v, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- 35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23y, es decir, compuestos de la Fórmula 23v, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .
- 40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$ .
- 45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z1, es decir, compuestos de la Fórmula 23z, en donde  $R_2$  es H.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z2, es decir, compuestos de la Fórmula 23z, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.
- 50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z3, es decir, compuestos de la Fórmula 23z, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z4, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z5, es decir, compuestos de la Fórmula 23z4, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z6, es decir, compuestos de la Fórmula 23z4, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .
- 65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z7, es decir, compuestos de la Fórmula 23z4, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

- 5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z8, es decir, compuestos de la Fórmula 23z4, en donde  $R_1$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z9, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.
- 15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z10, es decir, compuestos de la Fórmula 23z9, en donde  $R_1$  es H.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z11, es decir, compuestos de la Fórmula 23z9, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z12, es decir, compuestos de la Fórmula 23z9, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2$ -F o  $CH_2$ -Cl.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z13, es decir, compuestos de la Fórmula 23z9, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z14, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_2$  son hidrógeno.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z15, es decir, compuestos de la Fórmula 23z14, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z16, es decir, compuestos de la Fórmula 23z14, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2$ -F o  $CH_2$ -Cl.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z17, es decir, compuestos de la Fórmula 23z14, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z18, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z19, es decir, compuestos de la Fórmula 23z18, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z20, es decir, compuestos de la Fórmula 23z18, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z21, es decir, compuestos de la Fórmula 23z18, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2$ -F o  $CH_2$ -Cl.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z22, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$ .
- 50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z23, es decir, compuestos de la Fórmula 23z22, en donde  $R_1$  es H.
- 55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z24, es decir, compuestos de la Fórmula 23z22, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 23z25, es decir, compuestos de la Fórmula 23z22, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2$ -F o  $CH_2$ -Cl.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ .
- 65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24a, es decir, compuestos de la Fórmula 24

donde  $R_1$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{1a}$  es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24b, es decir, compuestos de las fórmulas 24 o 24a, en donde  $R_1$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_1$  es H. En otra configuración,  $R_1$  es metilo o etilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24c, es decir, compuestos de las fórmulas 24 o 24a, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24d, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24e, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.

En un aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 24f, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{1a}$  es hidrógeno.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24g, es decir, compuestos de la Fórmula 24f, en donde  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24h, es decir, compuestos de la Fórmula 24f, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24i, es decir, compuestos de la Fórmula 24f, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24j, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24k, es decir, compuestos de la Fórmula 24j donde  $R_2$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{2a}$  es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24l, es decir, compuestos de las fórmulas 24j o 24k, en donde  $R_2$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_2$  es H. En otra configuración,  $R_2$  es metilo o etilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24m, es decir, compuestos de las fórmulas 24j o 24k, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24n, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24o, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24p, es decir, compuestos de la Fórmula 21, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{2a}$  es hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24q, es decir, compuestos de la Fórmula 24p, en donde  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24r, es decir, compuestos de la Fórmula 24p, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 24s, es decir, compuestos de la Fórmula 24p, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21 hasta las 24s inclusive, en donde el grupo heteroarilo (grupo A de la Fórmula I) es piridilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, amino, mono o di(alquil  $C_1-C_4$ )amino, fenilo, benzilo, benziloxi,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_4$ ), alcanilo  $C_1-C_6$ , fenilo, benzilo, o benzoilo. En una configuración, el grupo piridilo está sustituido con fenilo, benzilo, benziloxi,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_4$ ),

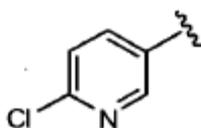
-NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, benzilo o benzoilo. En otra configuración, el grupo piridilo está sustituido con feniloxi, benziloxi, fenilo, benzilo o benzoilo. En otra configuración, el grupo piridilo es sustituido con -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R", o alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra configuración, el grupo piridilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino, mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25a, es decir, compuestos de la Fórmula 25, en donde el piridilo está sustituido con un grupo que es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino, mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25b, es decir, compuestos de la Fórmula 25, en donde el piridilo está sustituido en la posición 4.

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25c, es decir, compuestos de la Fórmula 25, en donde el piridilo está sustituido con un grupo que es halógeno. En una configuración, el piridilo es un pirid-2-ilo. En otra configuración, el piridilo es un pirid-3-ilo. En otra configuración, el piridilo es un pirid-4-ilo.

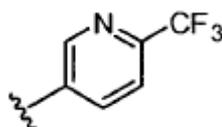
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25d, es decir, compuestos de la Fórmula 25, en donde el grupo heteroarilo tiene la siguiente estructura:



20 Y en otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25e, en donde el grupo heteroarilo (grupo A de la Fórmula I) es un piridilo no sustituido. En una configuración, el piridilo es un pirid-2-ilo. En otra configuración, el piridilo es un pirid-3-ilo. Y en otra configuración, el piridilo es un pirid-4-ilo.

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25f, es decir, compuestos de la Fórmula 25, en donde el piridilo está sustituido con un grupo que es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, el grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub>. En otra configuración, el piridilo es un pirid-2-ilo. Y en otra configuración, el piridilo es un pirid-3-ilo. Y en otra configuración, el piridilo es un pirid-4-ilo.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 25g, es decir, compuestos de la Fórmula 25, en donde el grupo heteroarilo tiene la siguiente estructura:

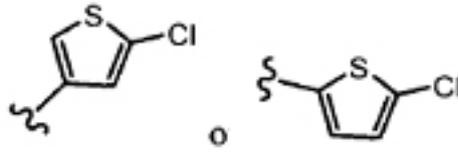


35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21 hasta las 24s inclusive, en donde el grupo heteroarilo (grupo A de la Fórmula I) es tienilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino, mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, benzilo, o benzoilo. En una configuración, el grupo tienilo es sustituido con feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, benzilo o benzoilo. En otra configuración, el grupo tienilo está sustituido con feniloxi, benziloxi, fenilo, benzilo o benzoilo. En otra configuración, el grupo tienilo está sustituido con -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R", o alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra configuración, el grupo tienilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino, mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26a, es decir, compuestos de la Fórmula 26, en donde el grupo tienilo está sustituido con un grupo que es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino, mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

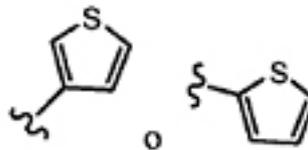
50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26b, es decir, compuestos de las Fórmulas 26 o 26a en donde el grupo tienilo está sustituido con un halógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26c, es decir, compuestos de la Fórmula 26b, en donde el grupo tienilo tiene la siguiente fórmula:

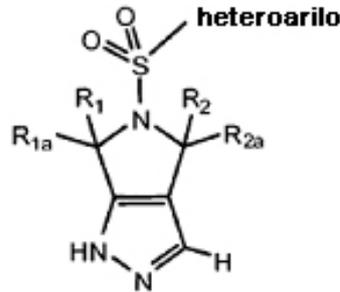


En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26d, es decir, compuestos de la Fórmula 26, en donde el grupo tienilo no está sustituido.

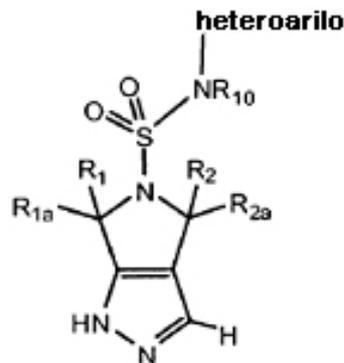
5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26e, es decir, compuestos de la Fórmula 26d, en donde el grupo tienilo tiene la fórmula:



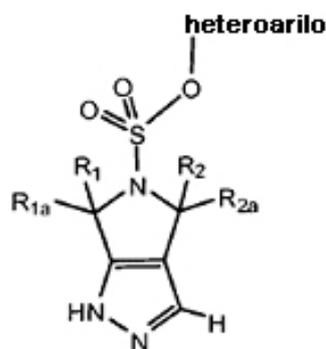
10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26f, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21 hasta la 26e inclusive, y la fórmula será:



15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26g, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21 hasta la 26e inclusive, y la fórmula será:

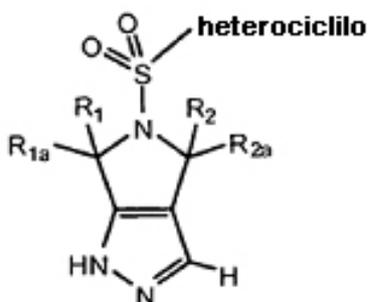


20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 26h, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 21 hasta la 26e inclusive, y la fórmula será:



5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en donde A es heterociclilo, que está sustituido opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, arilo, o -SO<sub>2</sub>-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 27, es decir, compuestos de la Fórmula I con la fórmula



Fórmula 27

15 en donde

20 el grupo heterociclilo está sustituido opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, -SO<sub>2</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R'';

25 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, arilo, arilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R'', haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)NR'R'', -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-NR'R'', hidroxilo, CN, o -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN o -C(O)OR'; o

30 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O u S y en donde dicho anillo puede ser opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

35 R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, CN, o -C(O)OR', y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28a, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1</sub> es heteroarilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R' y R" junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28b, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales es sustituido con al menos un grupo que es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, -C(O)OR', donde R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28c, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales no es sustituido.

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28d, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28e, es decir, compuestos de la Fórmula 27 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 28f, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H. En una configuración R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es H. En otra configuración, R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. Y en otra configuración, R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos etilo. En otra configuración, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden tener una relación cis o trans entre sí.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 29, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 27, 28, 28a, 28b, 28c, 28d, o 28e, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo, fenil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, en donde cada grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN, o -C(O)OR'.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 29a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 27, 28, 28a, 28b, 28c, 28d o 28e, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 29b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 27, 28, 28a, 28b, 28c, 28d, o 28e, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 29c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 27, 28, 28a, 28b, 28c, 28d, o 28e, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 29d, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es C(O)OR', R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 29e, es decir, compuestos de la Fórmula 27 en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es heteroarilo y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 29f, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 29g, es decir, compuestos de las Fórmulas 27 o 28a, en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es furanilo, piridilo o tienilo, y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30c, es decir compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_1$  y  $R_2$  son haloalquilo  $C_1-C_2$  y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son H,  $R_1$  y  $R_2$  pueden tener una relación cis o trans entre sí. En una configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $CF_3$ , o  $-CF_2CH_3$ .

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30d, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_1$ ,  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ .

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30e, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  y  $R_2$  son cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración, uno de  $R_1$  y  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ . En otra configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son cicloalquilo  $C_3$ .

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30f, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R^1$  es metilo, etilo, propilo e isopropilo, y  $R_2$  son cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración  $R^1$  es etilo y  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ .

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30g, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30h, es decir, compuestos de la Fórmula 30g, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30i, es decir, compuestos de la Fórmula 30g, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30j, es decir, compuestos de la Fórmula 30g, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30k, es decir, compuestos de la Fórmula 30g, en donde  $R_2$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30l, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30m, es decir, compuestos de la Fórmula 30l, en donde  $R_2$  es H.

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30n, es decir, compuestos de la Fórmula 30l, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30o, es decir, compuestos de la Fórmula 30l, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30p, es decir, compuestos de la Fórmula 30l, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30q, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_1$  son hidrógeno.

65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30r, es decir, compuestos de la Fórmula 30q, en donde  $R_2$  es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30s, es decir, compuestos de la Fórmula 30q, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30t, es decir, compuestos de la Fórmula 30q, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30u, es decir, compuestos de la Fórmula 30q, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30v, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30w, es decir, compuestos de la Fórmula 30v, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

- 5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30x, es decir, compuestos de la Fórmula 30v, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30y, es decir, compuestos de la Fórmula 30v, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$ .

- 15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z1, es decir, compuestos de la Fórmula 30z, en donde  $R_2$  es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z2, es decir, compuestos de la Fórmula 30z, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z3, es decir, compuestos de la Fórmula 30z, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z4, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

- 30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z5, es decir, compuestos de la Fórmula 30z4, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z6, es decir, compuestos de la Fórmula 30z4, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

- 35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z7, es decir, compuestos de la Fórmula 30z4, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

- 40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z8, es decir, compuestos de la Fórmula 30z4, en donde  $R_1$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

- 45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z9, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z10, es decir, compuestos de la Fórmula 30z9, en donde  $R_1$  es H.

- 50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z11, es decir, compuestos de la Fórmula 30z9, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

- 55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z12, es decir, compuestos de la Fórmula 30z9, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z13, es decir, compuestos de la Fórmula 30z9, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

- 60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z14, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_2$  son hidrógeno.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z15, es decir, compuestos de la Fórmula 30z14, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

- 65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z16, es decir, compuestos de la Fórmula 30z14, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o

CH<sub>2</sub>-Cl.

- 5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z17, es decir, compuestos de la Fórmula 30z14, en donde R<sub>1</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z18, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- 15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z19, es decir, compuestos de la Fórmula 30z18, en donde R<sub>1</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z20, es decir, compuestos de la Fórmula 30a18, en donde R<sub>1</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es ciclopropilo.
- 25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z21, es decir, compuestos de la Fórmula 30z18, en donde R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>-F o CH<sub>2</sub>-Cl.
- 30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z22, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F o CH<sub>2</sub>Cl. En otra configuración, R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>. Y en otra configuración, R<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>F.
- 35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z23, es decir, compuestos de la Fórmula 30z22, en donde R<sub>1</sub> es H.
- 40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z24, es decir, compuestos de la Fórmula 30z22, en donde R<sub>1</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es ciclopropilo.
- 45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 30z25, es decir, compuestos de la Fórmula 30z22, en donde R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>. En otra configuración, R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>-F o CH<sub>2</sub>-Cl.
- 50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> se combinan para formar oxo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31a, es decir, compuestos de la Fórmula 31 donde R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>1a</sub> es H.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31b, es decir, compuestos de las fórmulas 31 o 31a, en donde R<sub>1</sub> es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es H. En otra configuración, R<sub>1</sub> es metilo o etilo.
- 65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31c, es decir, compuestos de las fórmulas 31 o 31a, en donde R<sub>1</sub> es C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, o C<sub>6</sub>-cicloalquilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31d, es decir, compuestos de la Fórmula 31, en donde R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> se combinan para formar oxo y R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> son hidrógeno.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31e, es decir, compuestos de la Fórmula 31, en donde R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> se combinan para formar ciclopropilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> son hidrógeno.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31f, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> se combinan para formar oxo y R<sub>1a</sub> es hidrógeno.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31g, es decir, compuestos de la Fórmula 31f, en donde R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31h, es decir, compuestos de la Fórmula 31f, en donde R<sub>1</sub> es hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>OH.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31i, es decir, compuestos de la Fórmula 31f, en donde R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una configuración, R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>F o CH<sub>2</sub>Cl.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31j, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en

donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31k, es decir, compuestos de la Fórmula 31j donde  $R_2$  es H, alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{2a}$  es H.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31l, es decir, compuestos de las fórmulas 31j o 31k, en donde  $R_2$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_2$  es H. En otra configuración,  $R_2$  es metilo o etilo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31m, es decir, compuestos de las fórmulas 31j o 31k, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31n, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31o, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31p, es decir, compuestos de la Fórmula 27, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{2a}$  es hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31q, es decir, compuestos de la Fórmula 31p, en donde  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31r, es decir, compuestos de la Fórmula 31p, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 31s, es decir, compuestos de la Fórmula 31p, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 32, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 27 a 31s inclusive, en donde el grupo heterociclilo (el grupo A de la Fórmula I) es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S, S dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, o imidazolidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquilo,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NR'R''$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , piridilo, fenilo o  $-SO_2-NR'R''$ .

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 32a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas desde la 27 hasta la 32 inclusive, en donde el grupo heterociclilo (grupo A en la Fórmula I) es morfolinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NR'R''$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , piridilo, fenilo o  $-SO_2-NR'R''$ , donde cada  $R'$  y  $R''$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ .

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 32b, es decir, compuestos de la Fórmula 32a, donde el grupo morfolinilo no está unido al sulfuro del grupo  $SO_2$  a través del nitrógeno del anillo.

50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 32c, es decir, compuestos de la Fórmula 32a, donde el grupo morfolinilo está unido al sulfuro del grupo  $SO_2$  a través del nitrógeno del anillo.

55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 33, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas desde la 27 hasta la 31s inclusive, en donde el grupo heterociclilo (grupo A en la Fórmula I) es tiomorfolinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NR'R''$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , piridilo, fenilo o  $-SO_2-NR'R''$ , donde cada  $R'$  y  $R''$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ .

60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 33a, es decir, compuestos de la Fórmula 33, donde el grupo tiomorfolinilo no está unido al sulfuro del grupo  $SO_2$  a través del nitrógeno del anillo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 33b, es decir, compuestos de la Fórmula 33, donde el grupo tiomorfolinilo está unido al sulfuro del grupo  $SO_2$  a través del nitrógeno del anillo.

65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 34, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas desde la 27 hasta la 31s inclusive, en donde el grupo heterociclilo (grupo A de la Fórmula I) es S, S dióxido de tiomorfolinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente

halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R", donde cada R' y R" es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 34a, es decir, compuestos de la Fórmula 34, donde el grupo S, S dióxido de tiomorfolinilo no está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 34b, es decir, compuestos de la Fórmula 34, donde el grupo S, S dióxido de tiomorfolinilo está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 35, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas desde la 27 hasta la 31s inclusive, en donde el grupo heterociclilo (grupo A en la Fórmula I) es piperidinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R", donde cada R' y R" es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 35a, es decir, compuestos de la Fórmula 35, donde el grupo piperidinilo no está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 35b, es decir, compuestos de la Fórmula 35, donde el grupo piperidinilo está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas desde la 27 hasta la 31s inclusive, en donde el grupo heterociclilo (grupo A en la Fórmula I) es piperazinilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R", donde cada R' y R" es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

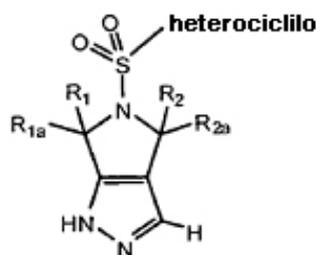
30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36a, es decir, compuestos de la Fórmula 36, donde el grupo piperazinilo no está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36b, es decir, compuestos de la Fórmula 36, donde el grupo piperazinilo está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36b, es decir, compuestos de la Fórmula 36, donde el grupo piperazinilo está unido al sulfuro del grupo SO<sub>2</sub> a través del nitrógeno del anillo.

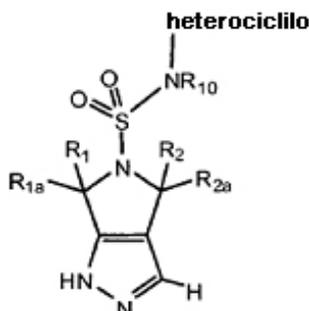
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 27 hasta la 36b incluida, y la fórmula será:

40

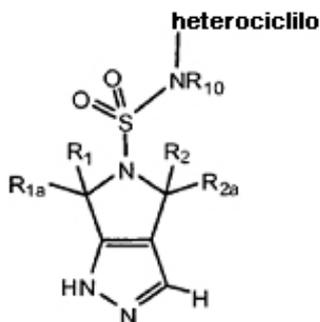


En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36d, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 27 a la 36b incluida, y la fórmula:

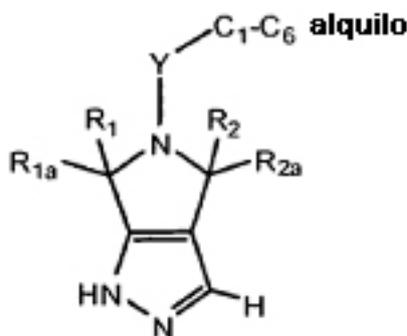
45



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 36e, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 27 hasta la 36b incluida, y la fórmula será:



5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 37, es decir, compuestos de la Fórmula I con la fórmula:



10 Fórmula 37

en donde,

15 el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituida opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi (por ejemplo, feniloxi), benziloxi, benzoilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo, u, SO<sub>2</sub>-NR'R'';

20 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, arilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R'', haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)NR'R'', -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-NR'R'', hidroxilo, CN, o -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alquil-OC(O)-heterociclilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN, o -C(O)OR'; o

25 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O u S y en donde dicho anillo puede ser opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

30 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

35 R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, haloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, CN, o -C(O)OR', y R<sub>1a</sub> y R<sub>2a</sub> son ambos H.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38a, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde R<sub>1</sub> es heteroarilo. En una configuración, R<sub>1</sub> es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo, piridilo o tienilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN, o -C(O)OR', donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R' y R'' junto con el átomo al que están

unidos forman un anillo de 3-6 miembros.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38b, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales es sustituido con al menos un grupo que es halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcanilo  $C_2-C_4$ , halo  $C_1-C_4$  alquilo, halo  $C_1-C_4$  alcoxi,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-NR'R''$ , hidroxilo,  $-C(O)OR'$ , donde  $R'$  y  $R''$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_4$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38c, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  es 1,2,4-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; furanilo; piridilo o tienilo; cada uno de los cuales no es sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38d, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxialquilo  $C_1-C_4$ , hidroxilo  $C_1-C_6$  alquilo, alcanilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o  $C_3-C_6$  cicloalquil  $C_1-C_6$  alquilo; y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38e, es decir, compuestos de la Fórmula 37 en donde  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ; haloalcoxi  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 38f, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ; y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son ambos H. En una configuración  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R_2$  es H. En otra configuración,  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R_2$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo y  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ . En otra configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo. En otra configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos etilo. En otra configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos ciclopropilo.  $R_1$  y  $R_2$  pueden tener una relación cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 39, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37, 38, 38a, 38b, 38c, 38d, o 38e, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $C_3-C_6$  cicloalquil  $C_1-C_6$  alquilo, fenilo, fenil  $C_1-C_6$  alquilo, en donde cada grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alcanilo  $C_1-C_6$ , halo  $C_1-C_4$  alquilo, halo  $C_1-C_4$  alcoxi,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-NR'R''$ , hidroxilo, CN, o  $-C(O)OR'$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 39a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 37, 38, 38a, 38b, 38c, 38d o 38e, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ; haloalcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxialquilo  $C_1-C_4$ , hidroxilo  $C_1-C_6$  alquilo, alcanilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $C_3-C_6$  cicloalquil  $C_1-C_6$  alquilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula 39b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37, 38, 38a, 38b, 38c, 38d, o 38e, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , y  $R_1$ ,  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 39c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 37, 38, 38a, 38b, 38c, 38d, o 38e, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 39d, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $R_1$  es  $C(O)OR'$ ,  $R'$  es alquilo  $C_1-C_6$ ; y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 39e, es decir, compuestos de la Fórmula 37 o 38a, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $R_1$  es heteroarilo y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 39f, es decir, compuestos de las fórmulas 37, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $R_1$  es 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 39g, es decir, compuestos de las fórmulas 37 o 38a, en donde  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $R_1$  es furanilo, piridilo o tienilo, y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40c, es decir compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  y  $R_2$  son haloalquilo  $C_1-C_2$  y  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son H,  $R_1$  y  $R_2$  pueden tener una relación cis o trans entre sí. En una

configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , o  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40d, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ .

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40e, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  y  $R_2$  son cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración, uno de  $R_1$  y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ . En otra configuración,  $R_1$  y  $R_2$  son cicloalquilo  $\text{C}_3$ .

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40f, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es metilo, etilo, propilo o isopropilo, y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración  $R_1$  es etilo y  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ .

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40g, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40h, es decir, compuestos de la Fórmula 40g, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ , o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40i, es decir, compuestos de la Fórmula 40g, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CF}_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{-F}$  o  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ .

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40j, es decir, compuestos de la Fórmula 40g, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40k, es decir, compuestos de la Fórmula 40g, en donde  $R_2$  es H o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40l, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40m, es decir, compuestos de la Fórmula 40l, en donde  $R_2$  es H.

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40n, es decir, compuestos de la Fórmula 40l, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40o, es decir, compuestos de la Fórmula 40l, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CF}_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{-F}$  o  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ .

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40p, es decir, compuestos de la Fórmula 40l, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40q, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_1$  son hidrógeno.

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40r, es decir, compuestos de la Fórmula 40q, en donde  $R_2$  es H.

55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40s, es decir, compuestos de la Fórmula 40q, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  o  $\text{C}_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40t, es decir, compuestos de la Fórmula 40q, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CF}_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{-F}$  o  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ .

60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40u, es decir, compuestos de la Fórmula 40q, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40v, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es hidroxialquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40w, es decir, compuestos de la Fórmula 40v, en

donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40x, es decir, compuestos de la Fórmula 40v, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40y, es decir, compuestos de la Fórmula 40v, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$ .

15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z1, es decir, compuestos de la Fórmula 40z, en donde  $R_2$  es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z2, es decir, compuestos de la Fórmula 40z, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es ciclopropilo.

20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z3, es decir, compuestos de la Fórmula 40z, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z4, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno,  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z5, es decir, compuestos de la Fórmula 40z4, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z6, es decir, compuestos de la Fórmula 40z4, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

35 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z7, es decir, compuestos de la Fórmula 40z4, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z8, es decir, compuestos de la Fórmula 40z4, en donde  $R_1$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_1$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_1$  es etilo.

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z9, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es metilo o etilo o n-propilo. En otra configuración,  $R_2$  es metilo. Y en otra configuración,  $R_2$  es etilo.

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z10, es decir, compuestos de la Fórmula 40z9, en donde  $R_1$  es H.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z11, es decir, compuestos de la Fórmula 40z9, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

50 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z12, es decir, compuestos de la Fórmula 40z9, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

55 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z13, es decir, compuestos de la Fórmula 40z9, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z14, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  y  $R_2$  son hidrógeno.

60 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z15, es decir, compuestos de la Fórmula 40z14, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.

65 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z16, es decir, compuestos de la Fórmula 40z14, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2-F$  o  $CH_2-Cl$ .

- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z17, es decir, compuestos de la Fórmula 40z14, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 5 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z18, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z19, es decir, compuestos de la Fórmula 40z18, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z20, es decir, compuestos de la Fórmula 40z18, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z21, es decir, compuestos de la Fórmula 40z18, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- 15 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z22, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_{1a}$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno y  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ ,  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ . En otra configuración,  $R_2$  es  $CF_3$ . Y en otra configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$ .
- 20 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z23, es decir, compuestos de la Fórmula 40z22, en donde  $R_1$  es H.
- En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z24, es decir, compuestos de la Fórmula 40z22, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_5$ , o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es ciclopropilo.
- 25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 40z25, es decir, compuestos de la Fórmula 40z22, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CF_3$ . En otra configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41a, es decir, compuestos de la Fórmula 41 donde  $R_1$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{1a}$  es H.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41b, es decir, compuestos de las Fórmulas 41 o 41a, en donde  $R_1$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_1$  es H. En otra configuración,  $R_1$  es metilo o etilo.
- 40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41c, es decir, compuestos de las Fórmulas 41 o 41a, en donde  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41d, es decir, compuestos de la Fórmula 41, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41e, es decir, compuestos de la Fórmula 41, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_1$  y  $R_{1a}$  son hidrógeno.
- 50 En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 41f, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_2$  y  $R_{2a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{1a}$  es hidrógeno.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41g, es decir, compuestos de la Fórmula 41f, en donde  $R_1$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41h, es decir, compuestos de la Fórmula 41f, en donde  $R_1$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2OH$ .
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41i, es decir, compuestos de la Fórmula 41f, en donde  $R_1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_1$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41j, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .
- 65

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41k, es decir, compuestos de la Fórmula 41j donde  $R_2$  es H, alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y  $R_{2a}$  es H.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41l, es decir, compuestos de las fórmulas 41j o 41k, en donde  $R_2$  es H, metilo, etilo o isopropilo. En una configuración,  $R_2$  es H. En otra configuración,  $R_2$  es metilo o etilo.

10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41m, es decir, compuestos de las Fórmulas 41j o 41k, en donde  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  o  $C_6$ . En una configuración,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41n, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41o, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar ciclopropilo, y  $R_2$  y  $R_{2a}$  son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención ofrece compuestos de la Fórmula 41p, es decir, compuestos de la Fórmula 37, en donde  $R_1$  y  $R_{1a}$  se combinan para formar oxo y  $R_{2a}$  es hidrógeno.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41q, es decir, compuestos de la Fórmula 41p, en donde  $R_2$  es fenilo sustituido con un halógeno. En una configuración, el fenilo es sustituido en la posición 4. En otra configuración, el fenilo es sustituido en la posición 3. En otra configuración, el halógeno es F o Cl. Y en otra configuración, es F.

25 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41r, es decir, compuestos de la Fórmula 41p, en donde  $R_2$  es hidroxialquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2OH$ .

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 41s, es decir, compuestos de la Fórmula 41p, en donde  $R_2$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En una configuración,  $R_2$  es  $CH_2F$  o  $CH_2Cl$ .

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 42, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta 41s inclusive, en donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$  (el grupo A de la Fórmula I) está sustituido, por lo menos, con un grupo que es halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NR'R''$ , alcanilo  $C_2-C_6$ , piridilo, fenilo, o  $-SO_2-NR'R''$ . En una configuración,  $R'$  y  $R''$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ . En otra configuración  $R'$  y  $R''$  junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que opcionalmente incluyen un heteroátomo adicional como N, O u S.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 42a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta 41s inclusive, en donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$  (el grupo A de la Fórmula I) está sustituido, por lo menos, con un grupo que es halógeno, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , hidroxilo, CN, feniloxi, o benzoilo.

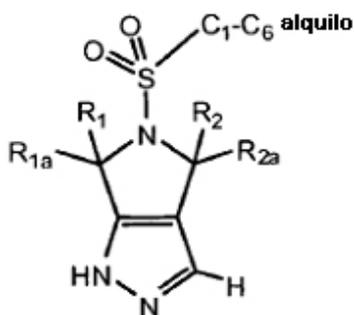
45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 42b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta 41s inclusive, en donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$  (el grupo A de la Fórmula I) está sustituido con feniloxi o benzoilo.

50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 42c, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta 41s inclusive, en donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$  (el grupo A de la Fórmula I) no es sustituido.

55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 42d, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta 41s inclusive, en donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$  (el grupo A de la Fórmula I) está seleccionado del grupo formado por n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, -y hex-2-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos que son seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , hidroxilo, CN, feniloxi, y benzoilo.

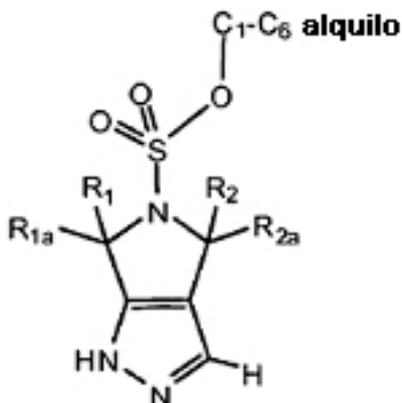
60 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 42e, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta 41s inclusive, en donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$  (el grupo A de la Fórmula I) es metilo o etilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo, CN, feniloxi, benziloxi, benzoilo,  $-SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NR'R''$ , alcanilo  $C_2-C_6$ , piridilo, fenilo, o  $-SO_2-NR'R''$ .

65 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 43, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta la 42 inclusive, y la fórmula será:



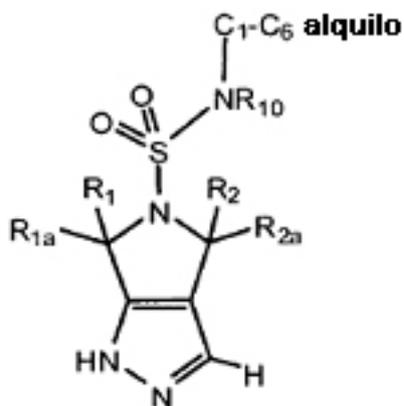
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 44, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta la 42e inclusive, y la fórmula será:

5



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula 45, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas 37 hasta la 42e inclusive, y la fórmula será:

10



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos seleccionados de:

- 15 4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;  
 4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;  
 metil 4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-carboxilato;  
 20 metil 4-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-carboxilato;  
 4-ciclopropil-6-(difluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;  
 25 4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-il)metanol;  
 4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-carbonitrilo;  
 2-(4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol;

5-(-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-yl)-1,2,4-oxadiazol; y estereoisómeros, tautómeros, mezclas de estereoisómeros y/o tautómeros o sales aceptables para uso farmacéutico.

5

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los métodos y procedimientos aquí descritos.

Nombre	(M+H) <sup>+</sup>	RMN <sup>1</sup> H
5-(4-clorofenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	284,0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ = 10,06 (b, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,47 (m, 4H),
(R)-4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	346,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 13,5, 25,0 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H),
(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	358,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (s, 1 H), 4,81 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 13,4, 21,9 Hz, 2H), 1,38 (m, 1 H), 0,67-0,40 (m, 1 H), 0,09 (m, 1H)
4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	398,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (s, 1 H), 4,59 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,35 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,68 -0,44 (m, 5H), (m, 1H), 0,31 (m, 1H), 0,19 (m, 1H)
4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona	372,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,28(d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), ,83 (m, 2H), 0,42 (m, 1H), 0,07(m,1H)
4-ciclopropil-6-(fluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	390,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,26- 1,24 (m, 1H), 0,62-0,48 (m, 3H), 0,19-0,17(m, 1H),
(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	358,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02(d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 4,81(d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,58 (dd, 2H, J = 13,4, 21,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 0,67-0,40 (m, 1H), 0,09 (m, 1H)
((4R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-il)metanol	388,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,76 (dd, J = 5,4, 5,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 1 1,5, 5,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 11,5 ,5,1 Hz, 1H), 1,25-1,20 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 2H), 0,14-0,04 (m, 1H),
6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	412,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 5,5 y 9,0 Hz, 2H), 6,97(t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,85 (s, 2H)
6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	412,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 5,5 y 9,0 Hz, 2H), 6,97(t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,85 (s, 2H)
(R)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol**		

\*\*Este compuesto puede sintetizarse utilizando el método empleado para la preparación del isómero (S)- (el inmediato superior en la tabla), utilizando (R)-alil 2-diazo-5-(4-fluorofenil)-5-(4-metilfenilsulfonamida)-3-oxopentanoato en lugar de (S)-alil 2-diazo-5-(4-fluorofenil)-5-(4-metilfenilsulfonamida)-3-oxopentanoato (ver: Dong, C; et al. J. Org. Chem. 2008,73(5), 1971).

- 5 Los siguientes compuestos se sintetizan utilizando los métodos y procedimientos aquí descritos.
- 4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 10 4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 15 6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4-trifluorometil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 20 6-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 6-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 25 4-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol y
- 30 4-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto o sal correspondiente a la Fórmula I y al menos un solvente, coadyuvante, excipiente, vehículo, aglutinante o dispersante aceptable para uso farmacéutico.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos correspondientes a la Fórmula I, para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el péptido beta-amiloide A beta.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos correspondientes a la Fórmula I, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, alzhéimer prodrómico, deterioro cognitivo leve, demencia o síndrome de Down.

45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos correspondientes a la Fórmula I, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, alzhéimer prodrómico, deterioro cognitivo leve, demencia o síndrome de Down, que incluye la administración a pacientes que requieren este tipo de tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto o sal de Fórmula I y otro agente terapéutico utilizado para el tratamiento o prevención de dichas enfermedades. Estos agentes incluyen a los inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la agregación del péptido beta-amiloide A beta, inhibidores del glutamato, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, neurotróficos u otros inhibidores de la gamma- o beta-secretasa.

## 50 Definiciones

Las definiciones y explicaciones que siguen se aplican a los términos utilizados en el presente documento, tanto en las especificaciones como en las reivindicaciones.

55 Debe notarse que el uso de las formas singulares "un" o "una" y "el" o "la" utilizadas en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, incluyen referencias plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos. Debe notarse asimismo que el término "o" se utiliza generalmente con el sentido "y/o" a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

60 En los casos en los que se indica que sustituyentes múltiples están unidos a una determinada estructura, debe entenderse que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, "R<sub>m</sub> sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos R<sub>q</sub>" indica que R<sub>m</sub> está sustituido por 1, 2 o 3 grupos R<sub>q</sub>, donde los grupos R<sub>q</sub> pueden ser iguales o diferentes. Los expertos entenderán, respecto de cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no introducen sustituciones o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables y/o imposibles de sintetizar.

65

- APP, la proteína precursora de amiloide, se define como cualquier polipéptido de tipo APP, incluyendo variaciones, mutaciones e isoformas, como por ejemplo lo divulgado en la Patente de los EE. UU. n° 5.766.846. A beta, el péptido beta amiloide, se define como cualquier péptido que resulta de la escisión de la APP mediada por la beta-secretasa, incluyendo los péptidos de 39,40,41,42 y 43 aminoácidos y que se extiende desde el sitio de la escisión por la beta-secretasa a los aminoácidos 39,40,41,42 o 43.
- Aceptable para uso farmacéutico se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde el punto de vista toxicológico y/o de seguridad.
- Una cantidad terapéuticamente efectiva se define como una cantidad efectiva para reducir o disminuir al menos uno de los síntomas de la enfermedad tratada o para reducir o demorar la aparición de uno o más síntomas o signos clínicos de la enfermedad.
- Se entiende por "alcanoilo" un radical acilo de fórmula R-C(O)-, donde R es un radical alquilo, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de alcanoilos incluyen sustituciones opcionales de los radicales acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, 2-metil-butirilo, 2,2-dimetilpropionilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo y similares.
- En la presente invención se entiende por "alquilo" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" las cadenas lineales o ramificadas de grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Deberá entenderse que en los casos en los que la cadena alquímica de un sustituyente (por ej. de un grupo alquilo, alcoxilo o alquenilo) contenga menos o más de 6 carbonos, esto se indicará en la segunda "C"; así, "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" indicará un máximo de 10 carbonos.
- Los grupos alquilo pueden ser birradicales; el significado del término quedará aclarado por el contexto en el que se utilice. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Se entiende por "alquilenilo" un grupo dirradical alquilo, donde alquilo corresponde a lo definido más arriba.
- En la presente invención se entiende por "alcoxi" y "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" cadenas lineales o ramificadas de grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, unidos por al menos un átomo de oxígeno divalente, como por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi y 3-metilpentoxi. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Se entiende por "alquenil" y "alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" los radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que contienen entre 2 y 6 átomos de carbono y de uno a tres dobles enlaces. Estos incluyen a los grupos etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Se entiende por "alquinil" y "alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" los radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que contienen entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces. Estos incluyen a los grupos etinilo, propinilo, butinilo, penti-2-ilo y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Se entiende por "arilo" un grupo aromático cíclico que contiene un único anillo (por ej. el grupo fenilo) o anillos condensados múltiples de los cuales al menos uno es aromático (por ej. el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), el cual es opcionalmente mono, di- o trisustituido. Los grupos arilo de preferencia en la presente invención son el fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Se entiende por "arilalquil" o "aralquil" el grupo -alquilenilo-arilo, donde alquilenilo y arilo corresponden a lo definido en el presente documento.
- Se entiende por "ariloxi" el grupo -O-arilo, donde el término arilo corresponde a lo definido en este documento.
- Se entiende por "arilalquilo" o "aralquilo" el grupo -O-C<sub>1-4</sub>-alquilenilo-arilo, donde los términos arilo y alquilenilo corresponden a lo definido en este documento. Un ejemplo de grupo arilalquilo es el grupo benciloxi (o -O-CH<sub>2</sub>-fenilo).
- Se entiende por "cicloalquilo" los radicales cíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen entre tres y doce átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, un sistema policíclico condensado o un sistema bi o policíclico condensado con puentes, como el adamantilo o el biciclo[2.2.1] heptilo. Algunos ejemplos de estos radicales son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos de preferencia en la presente invención son el ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- En la presente invención se entiende por "halógeno" o "halo" al flúor, bromo, cloro y/o yodo.

Se entiende por "haloalquilo" un radical alquilo, definido anteriormente, en el cual uno o más de los hidrógenos es reemplazado por un halógeno. Algunos ejemplos de haloalquilos incluyen al clorometilo, 1-bromometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluorometilo y similares.

5 Se entiende por "heteroarilo" a uno o más sistemas de anillos aromáticos de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluye a los sistemas de anillos condensados de 9 a 11 átomos, que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos: nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo descritos en la presente invención incluyen al piridilo, pirimidilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahydrofuranilo, isobenzotetrahydrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, benzotetrahydrofuranilo, benzotetrahydrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, dihydrobencisoxacinilo, bencisoxacinilo, benzoxacinilo, dihydrobencisotiacinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromonilo, cromanonilo, piridil-N-óxido, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocumarinilo, dihydroisocumarinilo, isoindolinolilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil N-óxido, pirimidil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizínil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, bencimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S dióxido. Los grupos heteroarilo de preferencia incluyen al piridilo, pirimidilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo y pirrolilo. Grupos de mayor preferencia incluyen al piridilo, pirimidilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirrolilo. Los grupos de máxima preferencia son el piridilo, pirimidilo, tienilo, pirrolilo y tiazolilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

30 Se entiende por "heterociclo" o "heterociclilo" a uno o más sistemas de anillos carbocíclicos de anillos de 4, 5, 6 o 7 miembros, incluyendo sistemas de anillos condensados de 9 a 11 átomos, que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos que pueden ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heterociclos de mayor preferencia en la presente invención incluyen al morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S,S-dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinilo S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidropiridilo, dihidropirimidilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydrotienil S-óxido, tetrahydrotienil S,S-dióxido y homotiomorfolinil S-óxido. Los de preferencia aún mayor son el piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, tetrahydrofuranilo o imidazolidinilo. Los grupos heterociclo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

40 Se entiende por "hidroxialquilo" un alquilo sustituido con un hidroxilo, como el hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxietilo o 3-hidroxibutilo.

45 La mayoría de los compuestos se nombraron mediante el sistema Autonom 2000 4.01.305, de Beilstein Information Systems, Inc, Englewood, Colorado, o ChemDraw v.9.0.1 o 10.0 (de Cambridgesoft, situado en 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140). Como alternativa, los nombres se generaron utilizando la nomenclatura IUPAC. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de manera tal que los compuestos pueden existir como diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos, moléculas quirales no racémicas o diastereómeros. En estos casos, cada enantiómero, como por ej. la forma ópticamente activa, puede obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, a través de métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente separador, por cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna quiral de HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), o derivatizando la mezcla racémica con un reactivo separador para generar diastereómeros, separando los diastereómeros utilizando cromatografía y eliminando el agente separador para obtener el compuesto original en una forma enantioméricamente enriquecida. Cualquiera de los procedimientos mencionados puede repetirse para aumentar la pureza enantiomérica de un compuesto.

55 Las sales aceptables para uso farmacéutico, no tóxicas, incluyen sin que sea limitativo, las sales de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, o sales de ácidos orgánicos como el fórmico, cítrico, málico, maleico, fumárico, tartárico, succínico, acético, láctico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, salicílico y esteárico. De la misma manera, los cationes aceptables para uso farmacéutico incluyen pero no se limitan al sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en este sector podrán reconocer una gran variedad de sales de adición aceptables para uso farmacéutico, no tóxicas. La invención incluye además promedicamentos de los compuestos de Fórmula I.

65 La invención comprende también a las promedicamentos aciladas de los compuestos de Fórmula I. Los expertos en este sector podrán reconocer varias metodologías de síntesis que pueden emplearse para preparar sales de adición

no tóxicas aceptables para uso farmacéutico y promedicamentos aciladas de los compuestos comprendidos por la Fórmula I.

5 El término "grupo ácido de promedicamento" denota un grupo que se convierte in vivo en un compuesto de ácido carboxílico activo de Fórmula I. Estos grupos de promedicamento se conocen generalmente en este sector e incluyen a los grupos formadores de ésteres, para formar un promedicamento éster como el benciloxi, dialquilaminoetiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acetoximetil, pivaloiloximetil, ftalidoil, etoxicarboniloxietil, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetil, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por N-morfolina y grupos formadores de amidas como el dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los grupos de promedicamento de preferencia incluyen al grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que formará un éster y el grupo O<sup>-</sup>M<sup>+</sup> donde M<sup>+</sup> representa un catión que formará una sal del ácido. Los cationes de preferencia son el sodio, potasio y amonio. Otros cationes incluyen al magnesio y calcio. Los grupos de promedicamento de mayor preferencia incluyen al grupo O<sup>-</sup>M<sup>++</sup>, donde M<sup>++</sup> es un catión divalente como magnesio o calcio.

15 Cuando los compuestos aquí descritos contengan dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se entenderá que los compuestos incluyen a las configuraciones cis, trans, Z- y E-. Asimismo, se entiende que todas las formas tautoméricas están también incluidas.

20 La invención comprende también los promedicamentos de los compuestos de Fórmula I. Los expertos en este sector reconocerán varias metodologías de síntesis que pueden emplearse para preparar promedicamentos no tóxicas, aceptables para uso farmacéutico, abarcadas por la Fórmula I. Los expertos en este sector reconocerán una amplia variedad de solvatos no tóxicos aceptables para uso farmacéutico como el agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.

25 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse tanto individualmente como en combinación, de la manera que sea el mejor tratamiento para el paciente. Los compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden usarse en combinación, entre sí o con otros agentes o métodos terapéuticos utilizados para el tratamiento o prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Estos agentes o métodos incluyen a los inhibidores de la acetilcolinesterasa como la tacrina (tetrahidroaminoacridina, comercializada como COGNEX.RTM), el clorhidrato de donepezil (comercializada como ARICEPT.RTM) y la rivastigmina (comercializada como EXELON.RTM); inhibidores de la toxicidad mediada por glutamato como la memantina (NAMENDA.RTM), Flurizan, inhibidores de la gamma-secretasa, como por ejemplo los compuestos E-2012 y LY450139 y sus hidratos y sales; agentes antiinflamatorios como los inhibidores de la ciclooxigenasa II; antioxidantes como la vitamina E, inhibidores de la agregación del péptido A beta como el tramiprosato y escilo-inositol y ginkgólidos; tratamientos inmunológicos como por ejemplo la inmunización con el péptido A beta o la administración de anticuerpos anti péptido A beta; estatinas, vacunas antiamiloides, agentes neurotróficos como el CEREBROLYSTN.RTM., NEOTROFIN.RTM (AIT-O82) y otros agentes neurotróficos directos o indirectos que puedan utilizarse en el futuro. La misma forma farmacéutica puede incluir combinaciones de inhibidores de la gamma-secretasa y uno o más de los demás agentes mencionados en este párrafo, o los mismos pueden administrarse como formas farmacéuticas separadas, ya sea concomitantemente o a intervalos definidos. Deberá ser evidente para los expertos en este sector que la dosificación y frecuencia de administración exactas dependerán de los compuestos particulares empleados en los métodos de la invención administrada, la enfermedad particular que está siendo tratada, la severidad de la enfermedad, la edad, peso, estado general del paciente y de otras medicaciones que el individuo pueda estar recibiendo, como es sabido por los médicos versados en este sector.

45 Los compuestos correspondientes a la Fórmula I pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal, en formulaciones que contengan coadyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos y aceptables para uso farmacéutico. El término parenteral utilizado en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (por ej. intravenosa), intramuscular o intratecal y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula general I y un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Pueden estar presentes uno o más compuestos de fórmula general I en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o coadyuvantes no tóxicos y aceptables para uso farmacéutico y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general I pueden tener una forma farmacéutica apropiada para uso oral, por ejemplo comprimidos, pastillas masticables o que se disuelven en la boca, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

60 Las formulaciones para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido de preparación de formulaciones farmacéuticas y dichas formulaciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo conformado por los agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes, de manera de proporcionar preparaciones farmacéuticas acabadas y de sabor agradable. En los comprimidos el principio activo está incluido en una mezcla junto con excipientes no tóxicos y aceptables para uso farmacéutico que pueden utilizarse para la elaboración de los mismos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, dispersantes inertes como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y dispersantes como por ejemplo el almidón de maíz o el ácido alginico; agentes de cohesión como por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes como por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser sin cobertura o recubiertos mediante técnicas apropiadas. En algunos casos este recubrimiento puede

prepararse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de esta manera una acción prolongada durante un período mayor. Puede utilizarse, por ejemplo, un material que retrase el tiempo de disgregación como el monoestearato de glicerol o el diestearato de glicerol.

5 Las formulaciones para uso oral pueden también tener la forma de cápsulas de gelatina dura, en las cuales el principio activo está mezclado con un dispersante sólido inerte, como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o de cápsulas de gelatina blanda en las cuales el principio activo está mezclado con agua o un medio aceitoso, como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las formulaciones de uso oral pueden también tener la forma de comprimidos masticables o que se disuelven en la boca.

15 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en una mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores como la carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes puede ser un fosfátido de origen natural como la lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, como el estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, como el heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, como el monooleato de polioxietilensorbitol o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como el monooleato de polietilensorbitán.

20 Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes como sacarosa o sacarina.

25 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal como el aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como la cera de abejas, parafina o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes y saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

30 Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, contienen el principio activo en una mezcla junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes y agentes suspensores adecuados son los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural como por ejemplo la goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural como la soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos de hexitol anhídridos como el monooleato de sorbitán y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno como monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

40 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes como el glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un agente emoliente, un conservante, un agente (o agentes) saborizante(s) y agentes colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden ser suspensiones inyectables estériles, acuosas u oleosas. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la metodología apropiada utilizando los agentes dispersantes, humectantes o de suspensión adecuados mencionados anteriormente. La preparación inyectable puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para uso parenteral, no tóxico, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Convencionalmente se utilizan aceites estériles fijos como medio de disolución o suspensión. Para este propósito puede utilizarse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. También suelen utilizarse para la preparación de inyectables ácidos grasos como el ácido oleico.

50 Los compuestos de Fórmula general I pueden también administrarse en forma de supositorios, como por ejemplo para la administración del medicamento por vía rectal. Estas formulaciones pueden prepararse mezclando el medicamento con un excipiente adecuado no irritante, el cual es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Entre estos excipientes se incluyen la manteca de cacao y polietilenglicoles.

65

Los compuestos de Fórmula general I pueden también administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El medicamento, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede estar suspendida o disuelta en el vehículo. Estas preparaciones tienen la ventaja de que pueden utilizarse coadyuvantes como anestésicos locales, conservantes o agentes reguladores del pH que se disuelven en el vehículo.

Los principios activos pueden formularse como una crema con una base de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico como el propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y sus mezclas. La formulación tópica puede contener, si así se prefiere, un compuesto que aumente la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de estos mejoradores de la penetración dérmica incluyen al dimetilsulfóxido y análogos relacionados. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse a través de un dispositivo transdérmico. La administración tópica se logra utilizando un parche conformado por un recipiente y una membrana porosa o por una matriz sólida. En cualquiera de los dos casos, el principio activo se libera continuamente desde el recipiente o las microcápsulas a través de una membrana hacia el adhesivo permeable al principio activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del principio activo. En el caso de las microcápsulas, el agente encapsulante puede también actuar como membrana. El parche transdérmico puede contener al compuesto en un sistema de solventes adecuados con un sistema adhesivo, como una emulsión acrílica y un parche de poliéster. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede componerse de ingredientes conocidos preparados de manera apropiada. Si bien la fase puede contener sólo un emulsionante, puede también estar compuesta de una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con una grasa y un aceite. Se utiliza un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico, que actúa como estabilizante. Se prefiere además la inclusión de una grasa y un aceite. Unidos, el/los emulsionante/s, con o sin estabilizante/s, conforman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman la llamada base emulsionante de ungüento, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones cremosas. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsiones adecuados para su uso en formulaciones de esta invención incluyen al Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerol y lauril sulfato de sodio, entre otros. La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en el alcance de las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que pueden utilizarse en formulaciones farmacéuticas de emulsiones es muy baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y que sea lavable, que tenga una consistencia adecuada para evitar las pérdidas de pomos u otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres alquílicos de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos, como el di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden utilizarse por separado o en combinación, dependiendo de las propiedades que se requieran. Como alternativa pueden utilizarse lípidos de alto punto de fusión como la vaselina blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Para fines terapéuticos, los componentes activos de la combinación de la invención están generalmente combinados con uno o más coadyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden estar mezclados con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa o ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos sulfúrico y fosfórico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, para luego comprimirse o encapsularse según la forma de administración más conveniente. Estas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como puede ser una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones isotónicas inyectables, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que contengan uno o más de los vehículos o dispersantes mencionados para el uso en formulaciones para administración oral. Los compuestos pueden estar disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversas soluciones reguladoras del pH. En el sector de la formulación farmacéutica se conocen ampliamente otros coadyuvantes y modos de administración.

Para las enfermedades mencionadas anteriormente se administran dosis en el rango entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg por kilo de peso corporal por día. La cantidad de principio activo que puede combinarse con el vehículo para obtener una dosis de una formulación determinada variará de acuerdo con el sujeto tratado y el modo de administración. Las dosis conendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de un principio activo; siendo preferible una cantidad entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 mg del principio activo. La dosis diaria puede administrarse de una a cuatro dosis al día. En el caso de enfermedades de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los componentes de esta invención sobre el área afectada entre dos y cuatro veces al día.

Se entenderá sin embargo que los niveles de dosificación específicos para cada paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el

estado general del paciente, el sexo, la dieta, el horario de administración, la vía de administración y la tasa de eliminación, la combinación de medicamentos y la severidad de la enfermedad que está siendo tratada.

5 Para la administración a animales, la formulación puede agregarse al alimento o agua de bebida de los mismos. Puede ser conveniente formular el alimento y el agua de manera tal que el animal consuma una cantidad terapéuticamente adecuada de la formulación junto con su dieta. Puede además ser conveniente presentar la formulación como una premezcla para su adición al alimento o al agua de bebida.

10 La publicación en el presente documento de todos los artículos y referencias, incluyendo patentes, se incorporan al mismo como referencia en su totalidad.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitantes de la invención en cuanto a su alcance o esencia a los procedimientos específicos descritos en los mismos.

15 Las materias primas y varios productos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos disponibles en el mercado y/o prepararse utilizando métodos conocidos de síntesis.

### Procedimientos generales de síntesis

20 Los compuestos de esta invención pueden prepararse utilizando métodos conocidos en el sector de la síntesis orgánica. En los siguientes esquemas se describen procedimientos representativos para la preparación de los compuestos de la invención.

25 Además, como podrán apreciarlo los expertos en este sector, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones para proteger y desproteger grupos funcionales determinados son ampliamente conocidos en este sector. Por ejemplo, en el artículo de T.W. Greene y G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis" ("Grupos protectores en la síntesis orgánica"), Second Edition, Wiley, New York, 1991, así como en las referencias allí citadas, se describen numerosos grupos protectores.

30 Los clorosulfatos utilizados en la preparación de sulfamatos descritos en el presente documento (es decir, donde Y representa a  $-\text{SO}_2-\text{O}-$  o donde el grupo  $-\text{SO}_2-\text{O}-$  está ubicado entre el anillo pirrolidínico y el grupo A), pueden prepararse utilizando los métodos descritos en el artículo de Bunzel, Erwin, "Chlorosulfates" ("Clorosulfatos") Chemical Reviews (1970) Vol. 70, No. 3, pp. 323-337, u otros métodos conocidos dentro de este sector. Las sulfamidas utilizadas en la preparación de las sulfamidas descritas en el presente documento (es decir, donde Y representa el grupo  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}-$  o donde el grupo  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{10}-$  está ubicado entre el anillo pirrolidínico y el grupo A) pueden prepararse utilizando métodos conocidos dentro de este sector. Puede consultarse, por ejemplo, el artículo de McDermott, Sean D.; Spillane, William J., Synthesis and reactions of sulfamides. A review. ("Revisión de la síntesis y reacciones de las sulfamidas"). Organic Preparations and Procedures International (1984), 16(1), 49-77.

40 En las especificaciones se utilizan algunas abreviaturas, cuyos significados se dan a continuación:

t-Boc significa N-ter-butoxicarbonilo

45 conc. significa concentrado

DCM significa diclorometano

50 periodinano Dess-Martin se refiere al 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona

DMAp significa dimetilaminopiridina

DMF significa dimetilformamida

55 DMF-DMA significa dimetilacetal de dimetilformamida

DMSO significa dimetilsulfóxido

60  $\text{Et}_2\text{O}$  o éter significa éter etílico

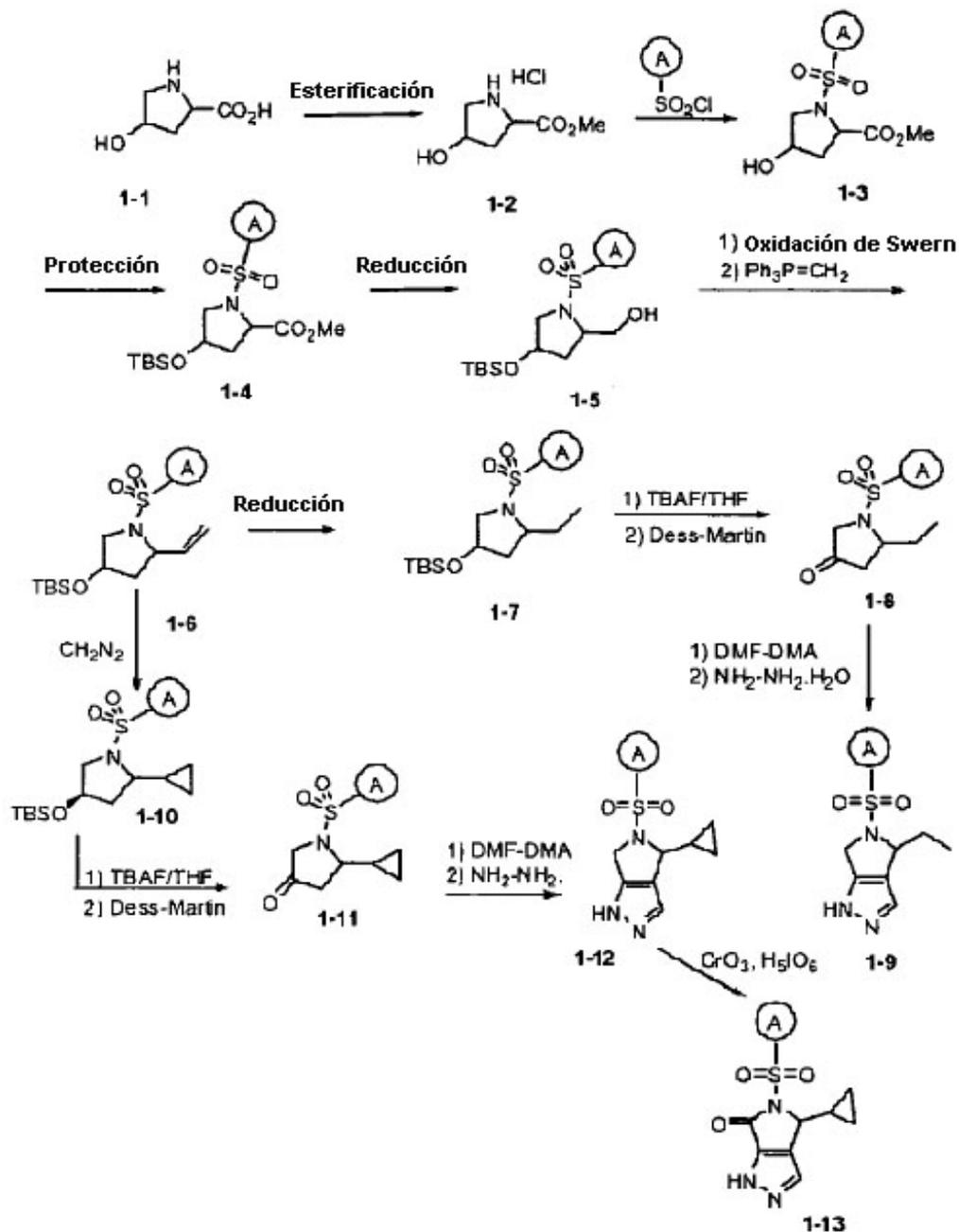
EtOAc significa acetato de etilo

HPLC significa Cromatografía líquida de alto rendimiento

65  $\text{IC}_{50}$  se refiere a la concentración molar de un medicamento, que produce el 50 % de la máxima inhibición posible para dicho medicamento

- LCMS significa Cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas
- 5 MeOH significa metanol
- MNNG significa 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina
- MS significa espectro de masas
- 10 m/z es la relación masa/carga
- NMR significa resonancia magnética nuclear (RMN de acuerdo con sus siglas en español)
- 15 NaHMDS significa hexametildisilazano de sodio
- H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> significa ácido periódico
- RT significa temperatura ambiente (se abreviará Ta en español)
- 20 sat. significa saturado/a
- TBSCl significa cloruro de t-butildimetilsililo
- 25 THF significa tetrahidrofurano
- TEA significa trietilamina
- TFA significa ácido trifluoroacético

Esquema 1:



- 5 En el esquema anterior, A se define como se describió para la Fórmula I. Los expertos en este sector podrán apreciar que el esquema anterior puede utilizarse para producir un único diastereómero y/o un único enantiómero.

La preparación de 2-alkil-4-pirrolidinonas quirales se describe en el artículo de Chang M.Y., et al. Heterocycles ("Heterociclos"), (65)7, 1705- 1711 (2005). La esterificación del ácido 4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico 1-1 y la sulfonación con un cloruro de sulfonilo de fórmula A-SO<sub>2</sub>-Cl, donde A corresponde a lo definido anteriormente, en presencia de una base como la trietilamina puede dar como resultado un compuesto 1-3. La protección del grupo hidroxilo del compuesto 1-3, por sililación con cloruro de ter-butildimetilsililo, puede dar el compuesto de fórmula 1-4, el cual luego de la reducción del grupo éster puede dar el compuesto de fórmula 1-5. La oxidación de Swern con DMSO y cloruro de oxalilo, seguida de la introducción de un grupo metileno utilizando el reactivo de Wittig metilentrifenilfosforano (Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>) puede dar el compuesto de fórmula 1-6. El grupo alilo del compuesto 1-6 puede ser reducido de maneras conocidas en este sector, como por hidrógeno con Pd(C) para dar el compuesto 1-7. La eliminación del grupo sililo seguida por la oxidación del grupo hidroxilo, utilizando por ejemplo el periodinano Dess-Martin puede dar el compuesto 1-8. Los compuestos de fórmula 1-9 pueden obtenerse por tratamiento de la 3-

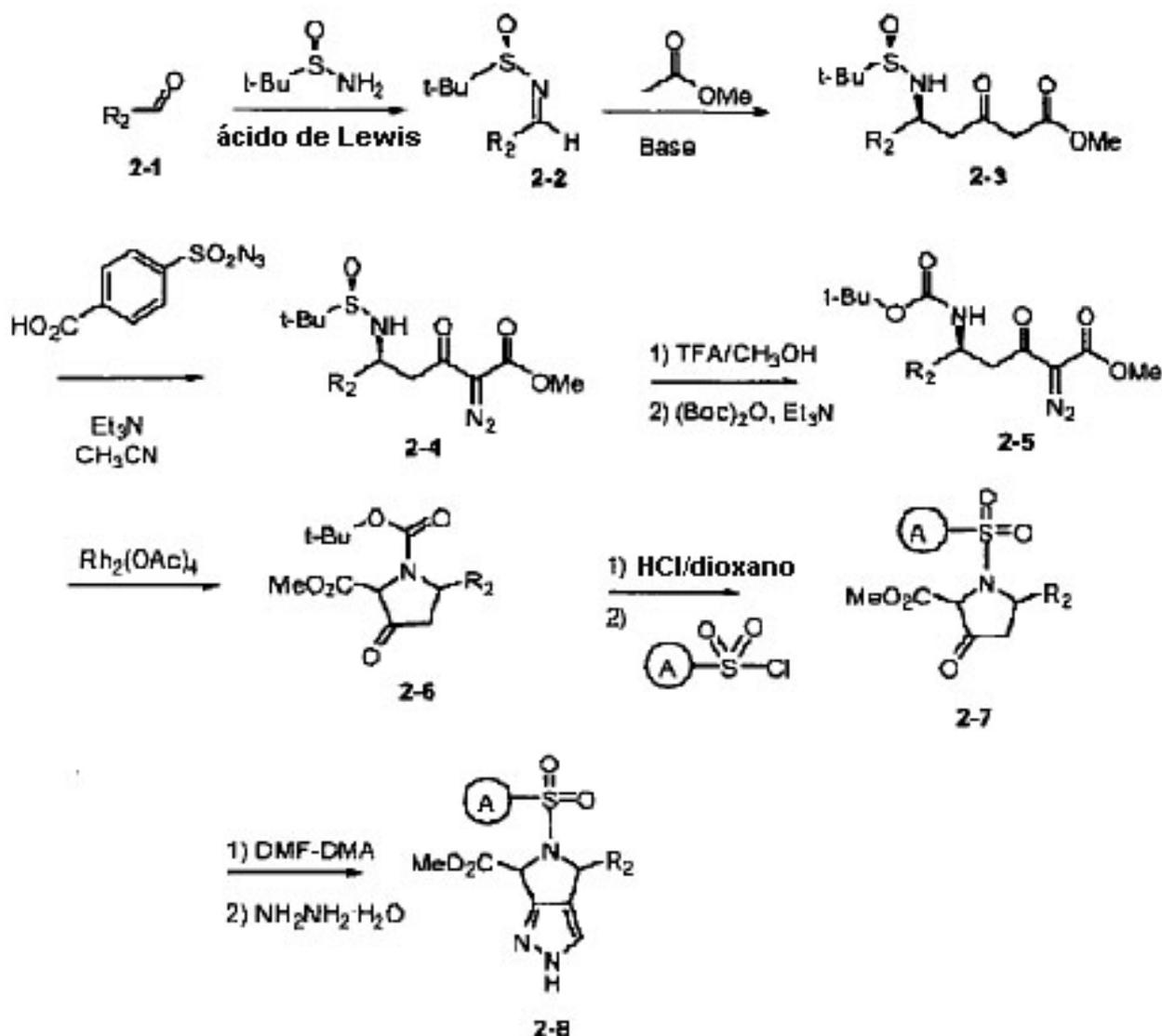
oxopirrolidona **1-8** con agentes acilantes como el dimetil acetal de dimetilformamida, formiato de etilo o dimetil acetal de dimetilformamida seguido de ciclización con hidracinas en un solvente adecuado como el ácido acético.

5 Como alternativa, el compuesto **1-6** puede tratarse con diazometano para dar el compuesto ciclopropílico **1-10**, el cual luego de la eliminación del grupo protector sililo y oxidación puede dar el compuesto de fórmula **1-11**. Como se describe para el compuesto **1-8** en la figura, el tratamiento con un agente acilante seguido de ciclización con hidracinas puede dar los compuestos de fórmula **1-12**. Además, los compuestos de fórmula **1-12** pueden oxidarse con trióxido de cromo y ácido periódico para formar los compuestos de fórmula **1-13**.

10 En el Esquema 2, a continuación, A y R<sub>2</sub> tienen la misma definición que las descritas anteriormente. Los expertos en este sector podrán apreciar que el esquema anterior puede utilizarse para producir selectivamente un único diastereómero o un único enantiómero.

15 El aldehído **2-1** es tratado con ter-butilsulfinilamida en presencia de un ácido de Lewis bajo condiciones deshidratantes, como por ejemplo en presencia de alcóxidos de titanio, preferentemente en presencia de Ti(OEt)<sub>4</sub>, que es un ácido de Lewis con propiedades deshidratantes, como se describe en el artículo de Liu, G., et al. *J. Org. Chem.*, 64, 1278-1284 (1999), para dar la sulfinilimina de fórmula **2-2**.

20 **Esquema 2:**



25 El compuesto de fórmula **2-6** fue preparado mediante la reacción de inserción intramolecular de carbenoides metálicos de los 6-amino  $\alpha$ -diazooésteres derivados de la sulfinimina como se describe en el artículo de Davis, F.A., y otros *J. Org. Chem.*, 68, 5147-5152 (2003). Se trató el compuesto **2-2** con acetato de metilo en presencia de una base como el hexametildisilazano de sodio (NaHDSM) para dar el *N*-sulfinil  $\delta$ -amino  $\beta$ -cetoéster **2-3**, el cual fue a su vez

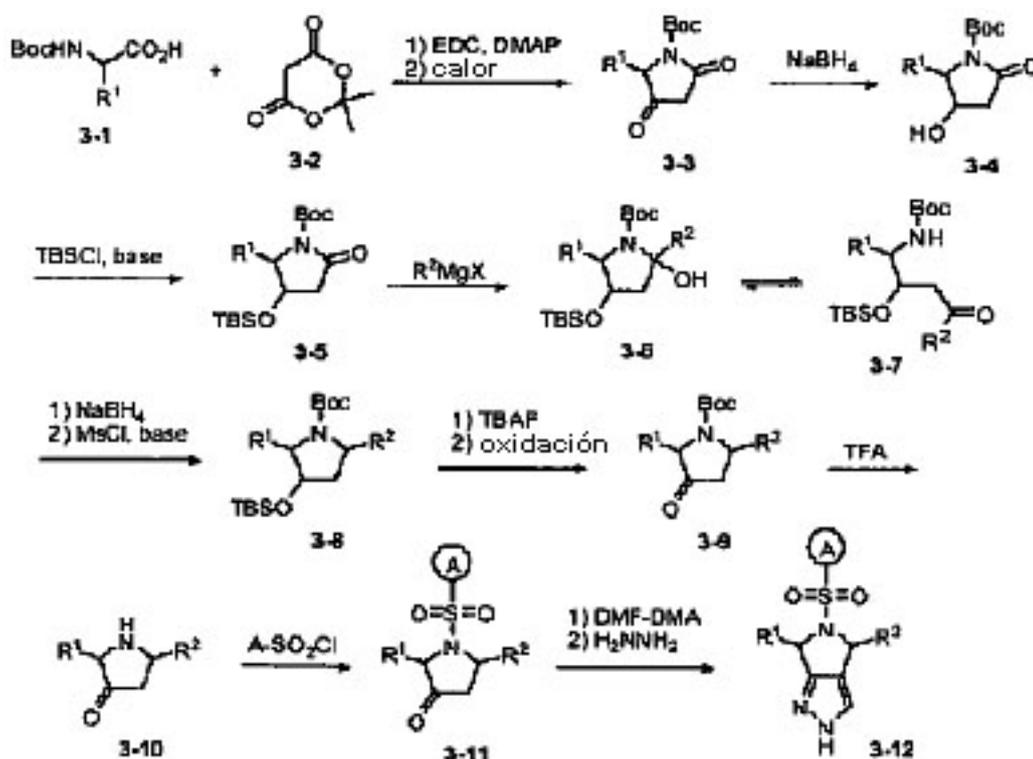
tratado con 4-carboxibencenosulfonil azida (4-CBSA), un reactivo disponible en el mercado, para dar el *N*-sulfinil  $\delta$ -amino  $\alpha$ -dialo  $\beta$ -cetoéster **2-4**. El diazo compuesto fue tratado con un ácido como el ácido trifluoroacético (TFA) para quitar el grupo sulfinilo, y su reacción con  $\text{Boc}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$  dio el producto protegido por *N*-Boc, **2-5**. La ciclización intramolecular en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  dio como resultado la pirrolidina protegida por *t*-Boc **2-6**. La remoción del grupo Boc con un ácido como el ácido clorhídrico y la sulfonación con un cloruro de sulfinilo de fórmula  $\text{A-SO}_2\text{Cl}$ , donde A corresponde a lo definido anteriormente, en presencia de una base como la piridina, dio como resultado la 3-oxopirrolidina **2-7**.

Los compuestos de fórmula **2-8** pueden obtenerse por tratamiento de la 3-oxopirrolidina **2-7** con agentes acilantes como el dimetil acetal de dimetilformamida, formiato de etilo o dimetilacetal de dimetilacetamida, seguido de ciclización con hidracinas en un solvente adecuado como el ácido acético.

Los expertos en este sector podrán apreciar que el esquema precedente puede utilizarse para producir selectivamente compuestos adicionales a los de la presente invención mediante la funcionalización del grupo éster del compuesto **2-8**.

El esquema 3 proporciona la ruta hacia una serie de anillos disustituídos en  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ ; en éstos, los sustituyentes que no son átomos de hidrógeno, así como A, corresponden a lo definido anteriormente para la Fórmula I. Los expertos en este sector apreciarán que el esquema precedente puede utilizarse para producir selectivamente un único producto diastereomérico y/o un único producto enantiomérico.

### Esquema 3:



Las pirrolidinonas representadas por la fórmula **3-3** se preparan por reacción de aminoalcoholes protegidos (**3-1**) con ácido de Meldrum (**3-2**) utilizando un agente copulante como el EDC (ver: Hosseini, M., et al. *Org. Lett.* 2006, 8(10), 2103). La reducción de las cetonas resultantes con un agente reductor como el  $\text{NaBH}_4$  da los alcoholes **3-4** (ver: Fustero, S., et al. *Org. Lett.* 2002, 4(21), 3651), que puede luego protegerse con un grupo protector adecuado como el TBS para obtener compuestos de fórmula **3-5**. La adición de un reactivo de Grignard forma los alcoholes terciarios **3-6** que pueden estar en equilibrio con la forma cetónica, **3-7** (ver: Yoda, H., et al. *Tetrahedron Asymmetry* ("Asimetría del tetraedro") 1995 6(11), 2669). La reacción con un agente reductor como el  $\text{NaBH}_4$  seguido de  $\text{MsCl}$  da como resultado las pirrolidinonas **3-8**. La desprotección del alcohol seguida de oxidación y remoción del grupo protector nitrogenado, mediante procedimientos familiares para los expertos en este sector da por resultado compuestos de fórmula **3-10**. La sulfonilación con un cloruro de sulfinilo de fórmula  $\text{A-SO}_2\text{Cl}$ , donde A corresponde a lo definido para la Fórmula I, en presencia de una base, da los compuestos **3-11**. Como se describe para el compuesto **1-8** más arriba, el tratamiento con un agente acilante seguido de ciclización con hidracinas da compuestos de fórmula **3-12**.

**Procedimientos experimentales**

Los compuestos incluidos en la presente invención se ejemplifican a continuación; sin embargo, no deberá considerarse que estos ejemplos limiten el alcance de lo expresado en esta descripción. Para los expertos en este sector será evidente que existen estructuras análogas y rutas de síntesis alternativas dentro del ámbito de esta invención.

Los reactivos y solventes obtenidos de fuentes comerciales se utilizaron sin purificación ulterior, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en capa delgada se realizó en placas de sílica de 0,25 mm de espesor de cobertura (E. Merck, silicagel 60, F254). La visualización se llevó a cabo mediante luz UV o tinción con ácido fosfomolibdico, ninhidrina u otros agentes de tinción comúnmente utilizados. La cromatografía en columna rápida se realizó utilizando el sistema Biotage Flash 40 y columnas de silicagel comerciales, o bien utilizando columnas empacadas manualmente (E. Merck silicagel 60, malla 230-400). La cromatografía líquida (HPLC) preparativa se realizó con un equipo de cromatografía líquida de alto rendimiento Varian Prepstar. Los espectros RMN <sup>1</sup>H se obtuvieron utilizando un espectrómetro Varian Gemini 300 MHz o un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz. Los diferenciales químicos se informan en ppm(δ) y se calibraron utilizando la resonancia del solvente no deuterado como estándar interno.

Los espectros de masa se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas Agilent serie 1100 conectado a un sistema de HPLC Agilent serie 1100.

La pureza de los compuestos se determinó mediante el análisis por HPLC/MS, utilizando diferentes métodos analíticos:

[1] = Gradiente de 20 % [B]: 80 % [A] a 70 % [B]: 30 % [A] en 1,75 min., luego manteniendo la composición de fase, a 2 ml/min. [A] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; [B] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo, en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 mm x 30 cm, empaque de 3 μm, con detección a 210 nm, a 35 °C.

[2] = Gradiente de 50 % [B]: 50 % [A] a 95 % [B]: 5 % [A] en 2,5 min., luego manteniendo la composición de fase, a 2 ml/min. [A] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; [B] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo, en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 mm x 30 cm, empaque de 3 μm, con detección a 210 nm, a 35 °C.

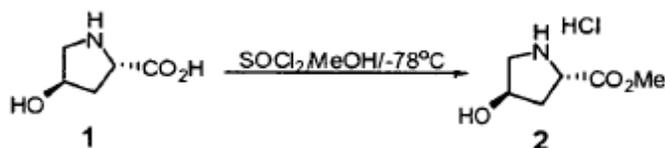
[7] = Gradiente de 20 % [B]: 80 % [A] a 70 % [B]: 30 % [A] en 10 min., luego manteniendo la composición de fase, a 1,5 ml/min. [A] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; [B] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo, en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 mm x 3 cm, empaque de 3 μm, con detección a 210 nm, a 35 °C.

[10] = Gradiente de 50 % [B]: 50 % [A] a 95 % [B]: 5 % [A] en 10 min., luego manteniendo la composición de fase, a 1,5 ml/min. [A] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; [B] = ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo, en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 mm x 30 cm, empaque de 3 μm, con detección a 210 nm, a 35 °C.

**Ejemplo 1**

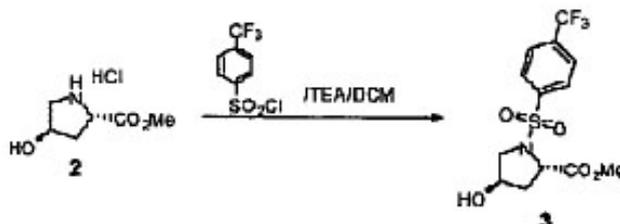
**((R)-4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol)**

Etapa 1: clorhidrato de (2S,4R)-metil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato (2)



Se agregó cloruro de tionilo (11,6 ml, 160 mmol) a una solución en agitación de ácido (2S,4R)-metil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (10,0 g, 76,26 mmol) (1) en metanol (150 ml) a 78 °C durante 10 min. La mezcla se agitó posteriormente en un baño de hielo durante 30 minutos y luego se agitó a Ta durante 30 min. Finalmente, la mezcla se sometió a reflujo durante tres horas y se concentró al vacío para obtener el clorhidrato de (2S,4R)-metil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato (2) (17,90 g, 95 %) en forma de un sólido blanco. Se utilizó sin purificación ulterior. M/z MS: 146,2 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención = 0,19 min, método [1].

Etapa 2: (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxilato (**3**).

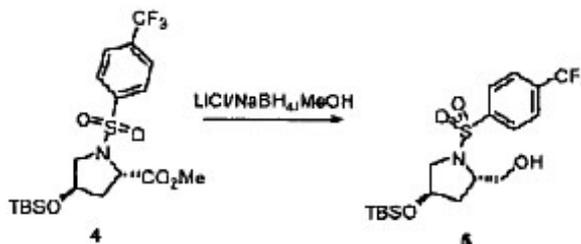


- 5 Se agregó trietilamina (TEA) (15,34 ml, 110,1 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonylo (8,97 g, 36,7 mmol) a una solución de cloruro de (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato (**2**) (6,59 g, 36,7 mmol) en diclorometano (150 ml) en un baño de hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a Ta, se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 0,1 M acuoso, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxilato (**3**) (9,55 g, 73 %) en forma de un semisólido blanco que se utilizó sin purificación posterior en el paso siguiente. M/z MS: 376,1 (M+Na)<sup>+</sup>; tiempo de retención = 1,691 min, método [1].

Etapa 3: (2*S*,4*R*)-metil-4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxilato (**4**).

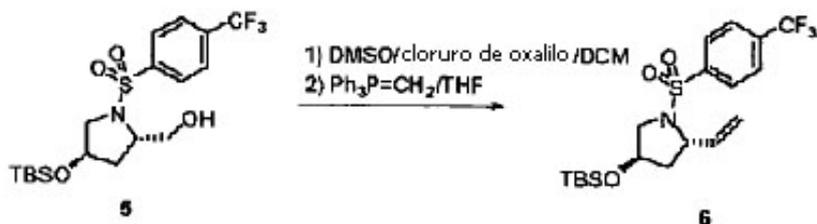
- 15
- 
- 20 Se agregaron cloruro de t-butildimetilsililo (TBSCl) (4,07 g, 27,03 mmol) e imidazol (2,58 g, 37,8 mmol) a una solución de (**3**) (9,55 g, 27,03 mmol) en DMF (60 ml) a Ta. La mezcla se agitó durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 0,1 M acuoso, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar (2*S*,4*R*)-metil-4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxilato (**4**) (11,83 g, 94 %) en forma de un aceite amarillo. El mismo se utilizó sin purificación posterior en el paso siguiente. M/z MS: 490,2 (M+Na)<sup>+</sup>; tiempo de retención = 3,159 min, método [1].

Etapa 4: ((2*S*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (**5**).



- 30 Se agregó cloruro de litio (1,21 g, 28,49 mmol) y borohidruro de sodio (1,08 g, 28,49 mmol) a una solución de (**4**) (4,44 g, 9,49 mmol) en metanol (50 ml) a Ta. Se agitó durante toda la noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 0,1 M acuoso, solución sat. de bicarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio. El producto crudo resultante se purificó mediante columna cromatográfica utilizando gradientes de acetato de etilo/hexano para obtener ((2*S*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (**5**) (2,23 g, 53 %) en forma de un sólido blanco. M/z MS: 440,2 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención = 3,006 min, método [1].
- 35

Etapa 5: (2*S*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2-vinilpirrolidina (**6**).

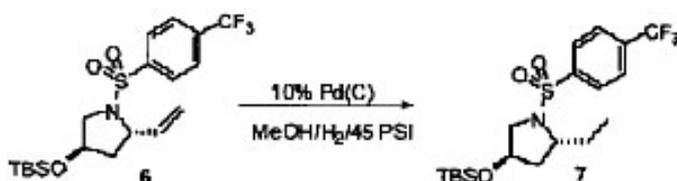


- 5 Se mezcló una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,51 ml, 6,05 mmol) en diclorometano (30 ml) con DMSO (0,71 ml, 10,0 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La solución se calentó a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 15 min. y se enfrió nuevamente a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agregó gota a gota una solución de (**5**) (2,20 g, 5,0 mmol) en diclorometano (15 ml) a lo largo de 2 horas, seguida de trietilamina (7,66 ml, 5,5 mmol) a lo largo de 30 min. La mezcla se calentó a Ta y se vertió sobre una solución sat. acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se eliminó el diclorometano y se disolvió en EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con solución sat. de NaCl y se secaron con sulfato de sodio. Luego se concentraron al vacío para dar aldehído crudo (2,18 g, 100 %)
- 10 en forma de un aceite amarillo, que se utilizó inmediatamente sin identificación ni purificación ulterior.

- Se agregó n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,85 ml, 7,76 mmol) a una solución en agitación de yoduro de metiltrifenilfosfonio (3,94 g, 9,70 mmol) en THF (40 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla amarilla se agitó durante 1 hora a esta temperatura y luego se agregó una solución del aldehído crudo (1,41 g, 3,23 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se detuvo con el agregado de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con solución sat. de NaCl y se secó con sulfato de sodio.
- 15

- 20 El precipitado formado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de acetato de etilo/hexano para obtener (2*S*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2-vinilpirrolidina (**6**) (0,691 g, 32 %) como un sólido blanquecino. M/z MS: 436,2 (M+H); tiempo de retención = 2,641 min., método [2].

25 Etapa 6: (2*R*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-etil-1-(4-(trifluorometil)fenil sulfonil) pirrolidina (**7**).



- 30 Se agregó a una solución de (**6**) (0,663 g, 1,52 mmol) en EtOAc (5 ml) una punta de espátula de solución de Pd(C) al 10 % y se colocó en un agitador Parr bajo atmósfera de hidrógeno a 45 psi. La mezcla se agitó bajo hidrógeno durante toda la noche. Luego de una nueva adición de EtOAc la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar (2*R*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-etil-1-(4-(trifluorometil)fenil sulfonil) pirrolidina (**7**) (0,575 g, 86 %) en forma de un sólido cristalino blanco. M/z MS: 438,1 (M+H); tiempo de retención = 6,841 min., método [10].

35 Etapa 7: (R)-5-etil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-ona (**8**).

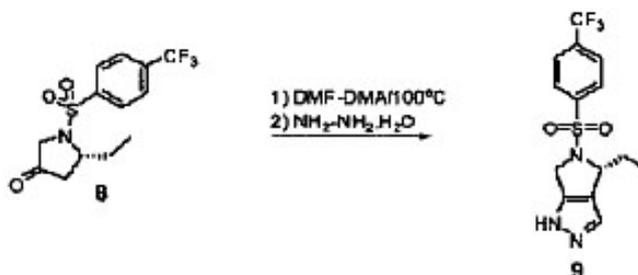


- 40 Se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (1 M en THF, 1,52 ml) a una solución de (2*R*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-etil-1-(4-(trifluorometil)fenil sulfonil) pirrolidina (**7**) (0,555 g, 1,27 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó durante una hora. La misma se concentró al vacío para dar un alcohol crudo (0,388 g, 95 %) que se utilizó sin purificación ulterior.

- 45 El alcohol obtenido se disolvió en diclorometano (5 ml) y se agregó el reactivo periodinano Dess-Martin (0,373 g, 0,880 mmol) a Ta. La mezcla se agitó durante 90 min. Se agregó una porción adicional de reactivo de Dess-Martin (0,150 g, 0,354 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Luego de la adición de diclorometano, la mezcla se lavó con NaOH 1 M, solución sat. de NaCl y se secó con sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró

al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de acetato de etilo/hexano para obtener (*R*)-5-etil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-ona (**8**) (0,200 g, 85 %) en forma de un sólido blanco. M/z MS: 322,1 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención = 6,534 min, método [7].

5 **Etapa 8:** ((*R*)-4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol) (**9**).

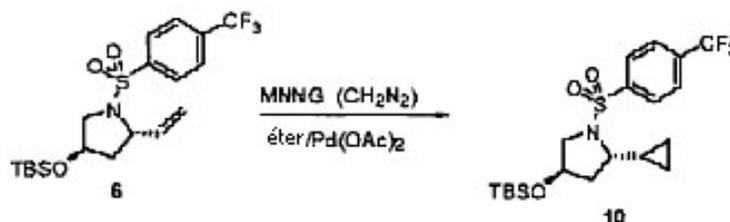


10 Se disolvió el compuesto obtenido anteriormente, (*R*)-5-etil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-3-ona (**8**), en DMF-DMA (1,24 ml, 9,34 mmol) y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar (0,234 g, 0,622 mmol) de enolato, que se disolvió (0,234 g, 0,622 mmol) en etanol/ácido acético (1 ml/0,2 ml), luego de lo cual se agregó hidrato de hidracina (0,151 ml, 3,11 mmol). Luego de 2 horas, el análisis por HPLC/MS mostró que se había obtenido una cantidad de producto muy pequeña. Se agregó mayor cantidad de hidrato de hidracina (0,151 ml, 3,11 mmol) y se calentó a 60 °C, agitándose durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de DCM/MeOH para obtener ((*R*)-4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol) (**9**) (50,5 mg, 25 % en dos pasos) en forma de una espuma beige. El compuesto obtenido fue una mezcla de los isómeros *R* (96 %) y *S* (4 %). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,77 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,26 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,54 (dd, 2H, J= 13,5, 25,0 Hz), 2,09 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 0,90 (t, 3H, J= 7,2 Hz); m/z MS 346,1 (M+H); tiempo de retención = 5,529 min. (isómero (*R*-) y 5,75 min. (isómero (*S*-)), método [7].

**Ejemplo 2**

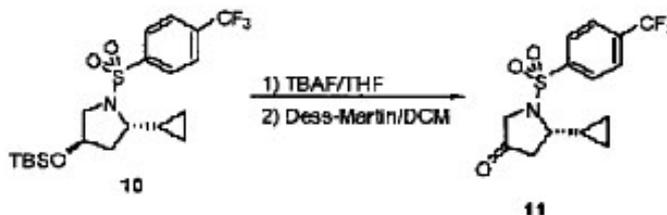
25 **(*R*)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol**

**Etapa 1:** (2*S*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)



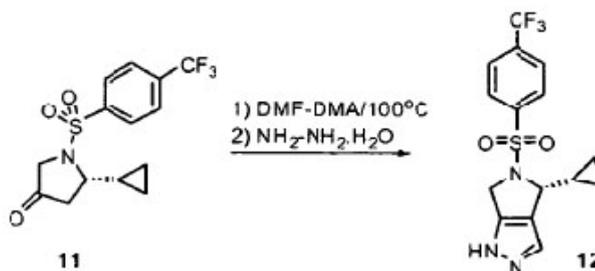
30 Se preparó una solución de diazometano en éter por agregado de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (MNNG) (2,84 g, 19,3 mmol) a una solución bifásica (10 ml de KOH 40 %/5 ml de éter) y agitación a 0 °C durante 5 minutos. La solución bifásica se enfrió a -78 °C para congelar la fase acuosa. La solución de diazometano se transfirió a un vial que contenía una solución de (**6**) (0,841 g, 1,93 mmol) en 5 ml de éter. Se agregó acetato de paladio (II) (43,3 mg, 0,193 mmol) y se agitó durante 30 min. Este procedimiento de agregado de solución de diazometano seguido del catalizador de paladio se repitió 2 veces más para obtener un mayor rendimiento. Luego se agregó diclorometano (10 ml) seguido de solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). El catalizador se filtró y la fase orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de acetato de etilo/hexano para obtener (2*S*,4*R*)-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina (**10**) (0,520 g, 60 %) en forma de aceite transparente. El producto resultó una mezcla de los isómeros (*R*) (64 %) y (*S*) (36 %). M/z MS: 449,1 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 7,069 min. (isómero (*R*-) y 7,292 (isómero (*S*-)), método [10].

**Etapa 2:** (S)-5-ciclopropil-1-(4-trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-ona (**11**).



5 El compuesto (**11**) se preparó a partir del compuesto (**10**) de manera idéntica a la utilizada para la preparación del compuesto (**8**). M/z MS: 334,1 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 7,216 min., método [7].

**Etapa 3:** (R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (**12**).



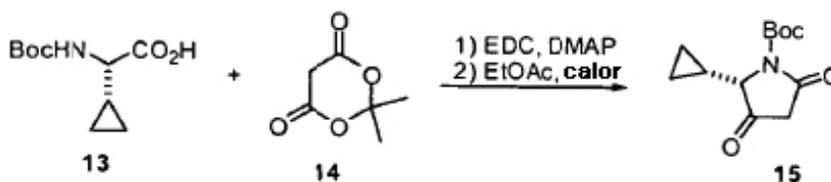
10 El compuesto (**12**) se preparó a partir del compuesto (**11**) de manera idéntica a la utilizada para la preparación del compuesto (**9**).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDC1<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 4,81 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,58 (dd, 2H, J = 13,4, 21,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 0,67-0,40 (m, 1H), 0,09 (m, 1H); M/z MS: 358,1 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 5,909 min., método [7].

### Ejemplo 3

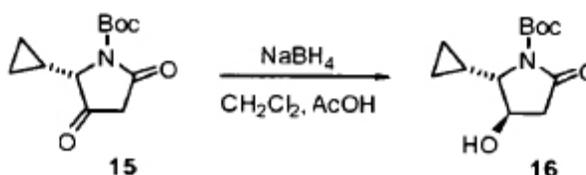
#### 4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

**Etapa 1:** (S)-ter-butil-2-ciclopropil-3,5-dioxopirrolidin-1-carboxilato (**15**).



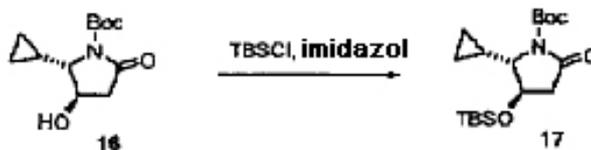
25 Se agregaron: ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacético (**13**) (5,47 g, 25,4 mmol), ácido de Meldrum (**14**) (4,02 g, 27,9 mmol) y DMAP (4,34 g, 35,56 mmol) a 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Luego de 30 minutos se agregó EDAC (6,81 g, 35,56 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a Ta y se virtió sobre EtOAc (300 ml), se lavó con salmuera (200 ml), ácido cítrico al 5 % (300 ml) y nuevamente con salmuera (200 ml). La fase orgánica se sometió posteriormente a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó para dar como resultado (S)-ter-butil-2-ciclopropil-3,5-dioxopirrolidin-1-carboxilato (**15**) en forma de un aceite amarillo (4,0 g, 69 %), el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificación ulterior.

35 **Etapa 2:** (2S,3R)-ter-butil-2-ciclopropil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (**16**).



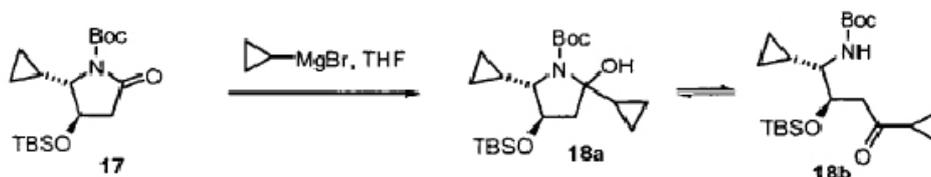
Se disolvió (*S*)-ter-butil-2-ciclopropil-3,5-dioxipirrolidin-1-carboxilato (**15**) (4,0 g, 17,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) y ácido acético (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó NaBH<sub>4</sub> (1,33 g, 35,24 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó durante 16 horas a Ta. Se agregó EtOAc (300 ml) y las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (300 ml), solución sat. de NaCl (200 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración al vacío de la solución dio como resultado la obtención del compuesto (2*S*,3*R*)-ter-butil-2-ciclopropil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (**16**) (1,34 g, 33 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: (2*S*,3*R*)-ter-butil-3-(ter-butildimetilsililoxi)-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (**17**).



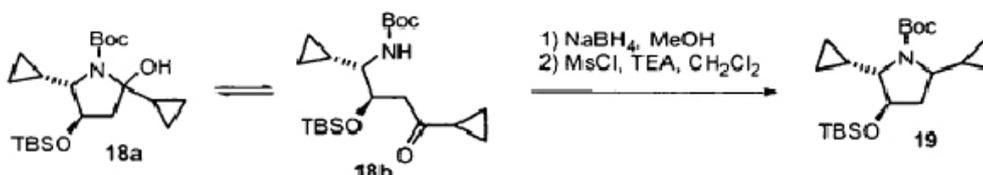
El compuesto (2*S*,3*R*)-ter-butil-2-ciclopropil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (**16**) (1,34 g, 5,55 mmol) se colocó en un frasco perfectamente seco, bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 12 ml de DMF y la mezcla se agitó hasta la disolución total del compuesto. Se agregaron luego ter-butilclorodimetilsilano (1,06 g, 7,02 mmol) e imidazol (0,558 g, 8,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a Ta. La DMF se eliminó por evaporación al vacío y se agregó EtOAc (100 ml); las fases orgánicas se lavaron con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), solución sat. de NaCl (100 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para obtener (2*S*,3*R*)-ter-butil-3-(ter-butildimetilsililoxi)-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (**17**) (1,78 g, 90 %) en forma de sólido blanco.

Etapa 4: (4*R*,5*S*)-ter-butil-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2,5-diciclopropil-2-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (**18a**) y ter-butil (1*S*,2*R*)-2-(ter-butildimetilsililoxi)-1,4-diciclopropil-4-oxobutilcarbamato (**18b**).



Se preparó una solución de (2*S*,3*R*)-ter-butil-3-(ter-butildimetilsililoxi)-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato (**17**) (1,44 g, 4,05 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -78 °C. A la misma se agregó, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, bromuro de ciclopropilmagnesio (1 M en THF, 20,25 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 3 horas, luego de lo cual se detuvo con el agregado de solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) y la adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución sat. de NaCl (100 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para obtener una mezcla de (4*R*,5*S*)-ter-butil-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2,5-diciclopropil-2-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (**18a**) y ter-butil (1*S*,2*R*)-2-(ter-butildimetilsililoxi)-1,4-diciclopropil-4-oxobutilcarbamato (**18b**) (322 mg, 20 %), en forma de un aceite amarillo.

Etapa 5: (2*S*,3*R*)-ter-butil-3-(ter-butildimetilsililoxi)-2,5-diciclopropilpirrolidin-1-carboxilato (**19**).

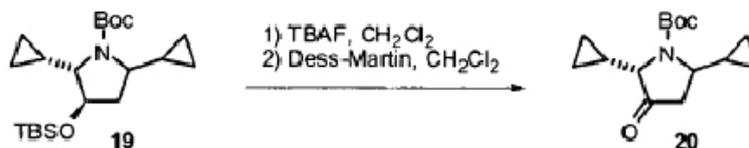


Se disolvió la mezcla de los compuestos (4*R*,5*S*)-ter-butil-4-(ter-butildimetilsililoxi)-2,5-diciclopropil-2-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (**18a**) y ter-butil-(1*S*,2*R*)-2-(ter-butildimetilsililoxi)-1,4-diciclopropil-4-oxobutilcarbamato (**18b**) (774 mg, 1,95 mmol) en MeOH (10 ml). Se agregó NaBH<sub>4</sub> (111 mg, 2,90 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó durante 10 min. Luego se detuvo la reacción con el agregado de solución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 porciones de 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el presunto alcohol crudo **18b** (692 mg) en forma de un aceite anaranjado que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y luego se agregó Et<sub>3</sub>N (0,72 ml, 5,20 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,147 ml, 1,90 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C y la reacción se detuvo con el agregado de (5 ml) de agua. Se separó la fase orgánica y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano

para obtener (2*S*,3*R*)-ter-butil-3-(ter-butildimetilsililo)-2,5-diciclopropilpirrolidin-1-carboxilato (**19**) (412 mg, 55 % en dos pasos) en forma de un aceite transparente.

Etapa 6: (2*S*)-ter-butil-2,5-diciclopropil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (**20**).

5



Se preparó una solución de (2*S*,3*R*)-ter-butil-3-(ter-butildimetilsililo)-2,5-diciclopropilpirrolidin-1-carboxilato (**19**) (412 mg, 1,08 mmol) en THF (1 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó TBAF (1 M en THF, 1,29 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se utilizó sin purificación ulterior. El material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego el reactivo de Dess-Martin (788 mg, 1,86 mmol) y la reacción se detuvo agregando solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) seguida de solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 ml) cuando se completó, de acuerdo con lo indicado por el control realizado por TLC. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para obtener (2*S*)-ter-butil-2,5-diciclopropil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (**20**) (128 mg, 45 % en dos pasos) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 7: (2*S*)-2,5-diciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-ona (**21**).



20

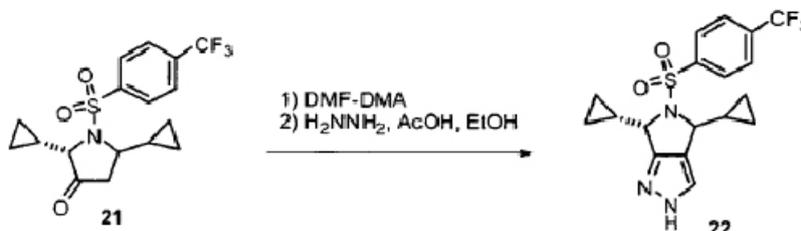
El compuesto (2*S*)-ter-butil 2,5-diciclopropil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (**20**) (127 mg, 0,480 mmol) se mezcló con 0,5 ml de dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (2,0 ml). Al término de la reacción, indicado por el monitoreo mediante TLC, el líquido se concentró al vacío y se utilizó sin purificación ulterior. El material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego DMAP (12 mg, 0,096 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,20 ml, 1,44 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Luego se agregó cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (129 mg, 0,528 mmol) y se agitó durante 16 horas, llevando progresivamente de 0°C a Ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para obtener (2*S*)-2,5-diciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-ona (**21**) (149 mg, 83 % en dos pasos) como una mezcla de diastereómeros de relación 58 : 42. El producto fue un aceite transparente que solidificó al mantenerse en reposo. M/z MS: 374,1 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención (210 nm) = 8,329 y 8,500 min., método [7].

25

30

Etapa 8: (6*S*)-4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol (**22**).

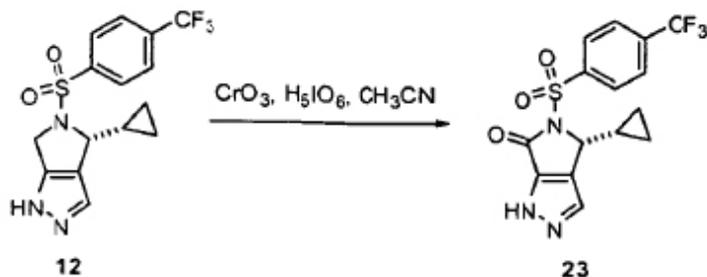
35



Una mezcla del compuesto (2*S*)-2,5-diciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-3-ona (**21**) (149 mg, 0,399 mmol) con DMF-DMA (0,059 ml, 0,439 mmol) se calentó a 60 °C durante 1,5 horas bajo nitrógeno. La misma se concentró al vacío y se utilizó en forma directa en el siguiente paso. El material se disolvió en etanol (1,5 ml) y ácido acético (0,075 ml). Se agregó gota a gota hidrato de hidracina (0,1 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 16 horas a Ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para obtener (6*S*)-4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol (**22**) (30,7 mg, 19,04 % en dos pasos) en forma de sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,19 (s, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,59 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 1,35 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,68-0,44 (m, 5H), (m, 1H), 0,31 (m, 1H), 0,19 (m, 1H); M/z MS: 398,1 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 7,168 min., método [7].

40

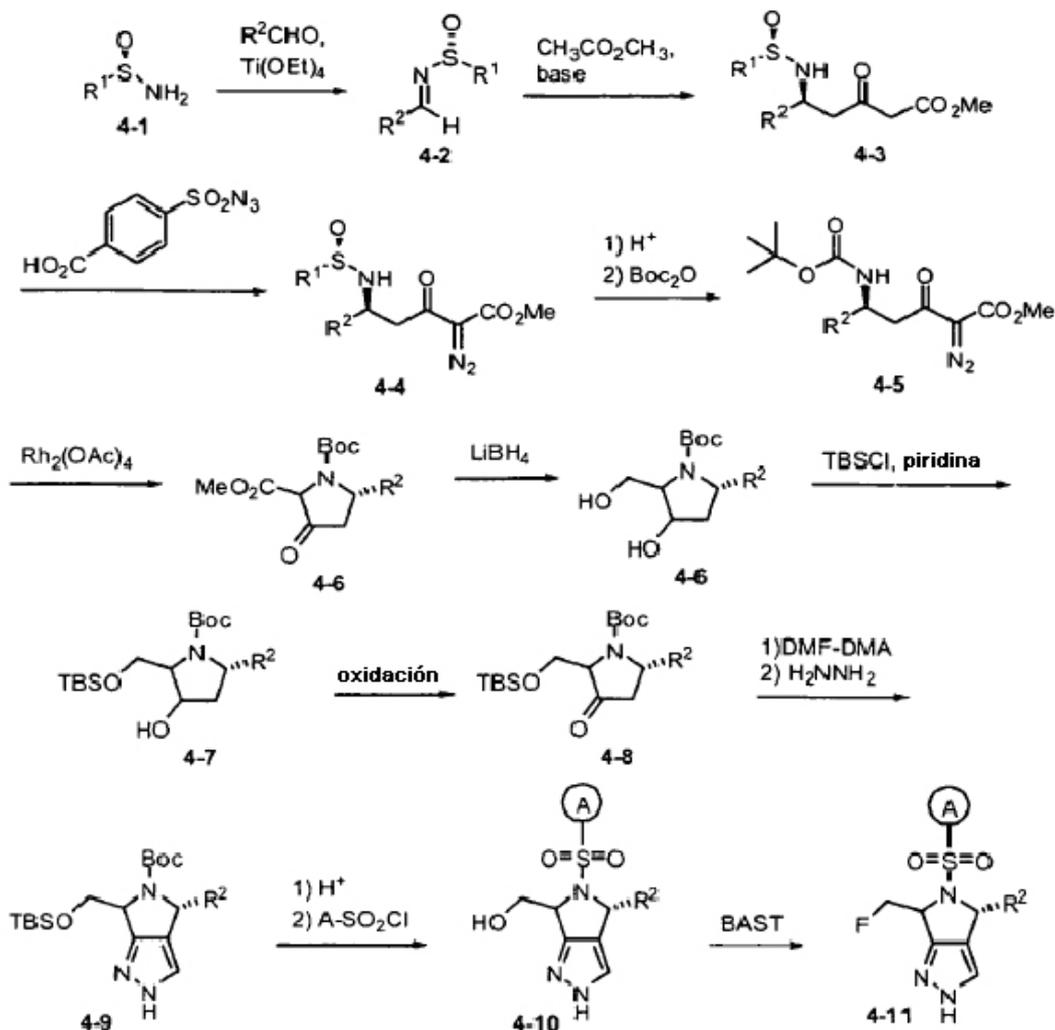
45

**Ejemplo 4****(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona**

5

Se agregó óxido de cromo (III) (2,1 mg, 0,021 mmol) a una solución de ácido periódico (176 mg, 0,770 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante varios minutos hasta verse el cambio de color a naranja fluorescente y disolución completa de todos los componentes sólidos. Luego la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se agregó una solución de (R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (**12**) (50 mg, 0,14 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ml). Se agitó durante 1 hora hasta que el monitoreo por TLC demostró la desaparición de los reactivos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (2 ml) y se lavó con agua (2 ml),  $\text{NaHSO}_3$  al 5 % (2 ml), solución sat. de NaCl (2 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para obtener (R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (**23**) (15 mg, 28 %) en forma de un sólido blanco.

15

**Esquema 4**

20

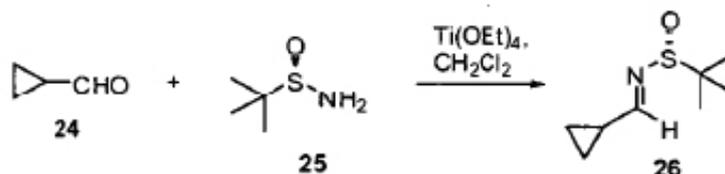
En el esquema 4, A corresponde a lo definido para la Fórmula I más arriba. Los expertos en este sector notarán que este esquema puede utilizarse para producir selectivamente un único diastereómero y/o un único enantiómero.

La preparación de sulfinamidas quirales se describe en: Cogan, D.A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120(32), 8011 y Davis, F.A.; et al. *J. Org. Chem.* 1999, 64(4), 1403. La condensación de sulfinamidas de fórmula **4-1** con un aldehído, utilizando un ácido de Lewis como el  $Ti(OEt)_4$  da como resultado compuestos de sulfinimina representados por **4-2**. La reacción de una sulfinimina **4-2** con un exceso de acetato de metilo y una base da por resultado compuestos como los representados por **4-3** (ver: Davis, F.A.; et al. *Org. Lett.* 2000, 2(8), 1041). El tratamiento del éster **4-3** con (4-carboxibenceno)sulfonyl azida da por resultado compuestos del tipo **4-4** (ver: Davis, F.A., et al. *Org. Lett.* 2002, 4(9), 1599). La amina protegida por carbamato puede obtenerse por tratamiento del compuesto **4-4** con un ácido para obtener la amina primaria, seguido por la reacción con un reactivo capaz de formar un carbamato a partir de una amina primaria, como el di-ter-butyl dicarbonato. La ciclización a pirrolidinona (**4-6**) puede llevarse a cabo por formación de un carbenoide metálico con un reactivo como el  $Rh_2(OAc)_4$ . La reducción simultánea de la cetona y el éster puede lograrse mediante un agente reductor como el  $LiBH_4$  para obtener el alcohol **4-6**. Pueden emplearse métodos familiares para los expertos en este sector para proteger selectivamente al alcohol primario y luego oxidar al alcohol secundario a cetona para obtener un alcohol protegido como el compuesto **4-8**. Como se describe para el compuesto **1-8** más arriba, el tratamiento con un agente acilante seguido de ciclización con hidracinas puede dar compuestos de fórmula **4-9**. La remoción del grupo protector carbamato, seguida de sulfonylación con un cloruro de sulfonylo de fórmula A-SO<sub>2</sub>Cl, donde A corresponde a lo anteriormente definido, en presencia de una base como la piridina, puede dar el compuesto **4-10**. La conversión del alcohol al fluoruro puede llevarse a cabo utilizando varios reactivos conocidos por los expertos en este sector, como el BAST para obtener el compuesto **4-11**.

### Ejemplo 5

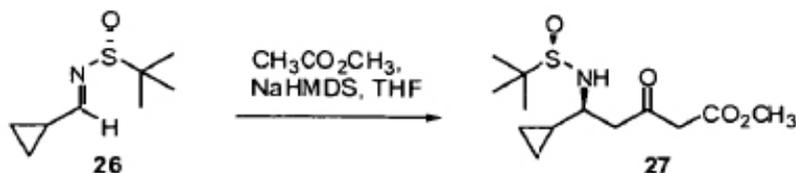
#### (4R)-4-ciclopropil-6-(fluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

Etapa 1: (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida

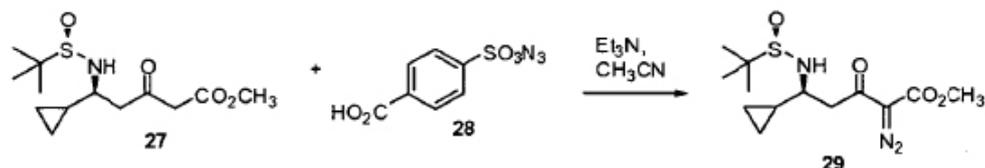


Se agregaron (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**25**) (8,63 g, 71,3 mmol) y  $Ti(OEt)_4$  (30 ml, 142,6 mmol) a una solución de ciclopropilcarboxaldehído (**24**) (5 g, 71,3 mmol) en THF (142 ml). La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 17 horas, luego de lo cual se agregó solución sat. de NaCl (142 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró bajo vacío para dar 12,7 g de (R,E)-N-(ciclopropilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**26**). Tiempo de retención (min.) = 1,459, método [1], m/z MS: 174,1 (M+H).

Etapa 2: (5S)-metil-5-ciclopropil-5-[(R)-1,1-dimetiletilsulfinamido]-3-oxopentanoato

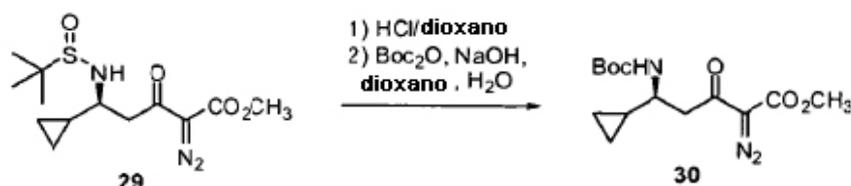


Se disolvió NaHMDS (428 mL, 1 M en hexano) en THF (356 ml) y la solución resultante se enfrió a -78 °C. Se agregó acetato de metilo (28,3 ml, 356 mmol) a lo largo de 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego de lo cual se agregó, a lo largo de 15 minutos, una solución de (R,E)-N-(ciclopropilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**26**) (12,3 g, 71,3 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas, luego de lo cual el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La solución resultante se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con solución acuosa sat. de  $NaHCO_3$  (200 ml). La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró bajo vacío y se purificó utilizando una columna de silicagel (eluyente: hexano/EtOAc, 9/1 a 1/1, para dar 16,3 g (79 %) de (5S)-metil-5-ciclopropil-5-[(R)-1,1-dimetiletilsulfinamido]-3-oxopentanoato (**27**). Tiempo de retención (min.) = 1,397, método [1], m/z MS: 290,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** (5S)-metil-5-ciclopropil-2-diazo-5-[(R)-1,1-dimetiletilsulfonamido]-3-oxopentanoato

5 Se agregó 4-carboxibencenosulfonil azida (**28**) (8,79 g, 38,7 mmol) a una solución de (5S)-metil-5-ciclopropil-5-[(R)-1,1-dimetiletilsulfonamido]-3-oxopentanoato (**27**) (10,2 g, 35,2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (230 ml) y la solución resultante se agitó a Ta durante 5 horas. La solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con solución sat. de NaCl (100 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío para dar (5S)-metil-5-ciclopropil-2-diazo-5-[(R)-1,1-dimetiletilsulfonamido]-3-oxopentanoato (**29**). Tiempo de retención (min.) = 1,634, método [1], m/z MS: 316,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

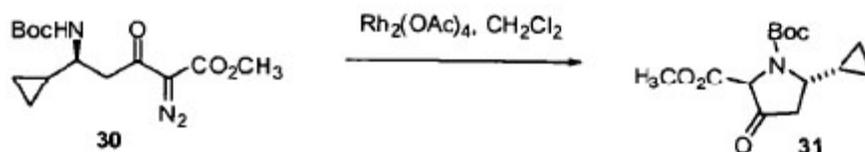
**Etapa 4:** (S)-metil-5-(ter-butoxicarbonilamino)-5-ciclopropil-2-diazo-3-oxopentanoato

15 Se agregó HCl en dioxano (4 N, 17 ml) a una solución de (5S)-metil-5-ciclopropil-2-diazo-5-[(R)-1,1-dimetiletilsulfonamido]-3-oxopentanoato (**29**) (10,9 g, 34,8 mmol) en MeOH (170 ml) y la solución resultante se agitó a Ta durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en dioxano (150 ml). Se agregó agua (50 ml), NaOH (2,78 g, 69,6 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (11,3 g, 52,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a Ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución sat. de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío y se purificó utilizando una columna de silicagel (eluyente: hexano/EtOAc, 9/1 a 1/1, para dar 10,4 g (96 %) de (S)-metil-5-(ter-butoxicarbonilamino)-5-ciclopropil-2-diazo-3-oxopentanoato (**30**). Tiempo de retención (min.) = 2,029, método [1], m/z MS: 336,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

20

**Etapa 5:** (5S)-1-ter-butil-2-metil-5-ciclopropil-3-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato

25



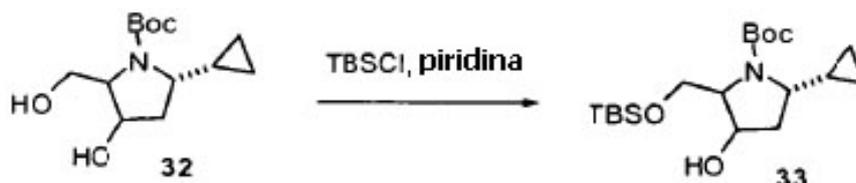
30 Se preparó una solución de (S)-metil-5-(ter-butoxicarbonilamino)-5-ciclopropil-2-diazo-3-oxopentanoato (**30**) (2,75 g, 8,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml). La solución se evacuó y se purgó tres veces con N<sub>2</sub>, luego de lo cual se agregó Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (195 mg, 0,44 mmol). La solución verde resultante se agitó a Ta durante 1 hora y luego se concentró al vacío y se purificó utilizando una columna de silicagel (eluyente: hexano/EtOAc, 9/1 a 1/1), para dar 1,75 g (70 %) de (5S)-1-ter-butil-2-metil-5-ciclopropil-3-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (**31**). Tiempo de retención (min.) = 1,981, método [1], m/z MS: 306,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

35

**Etapa 6:** (5S)-ter-butil-5-ciclopropil-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato

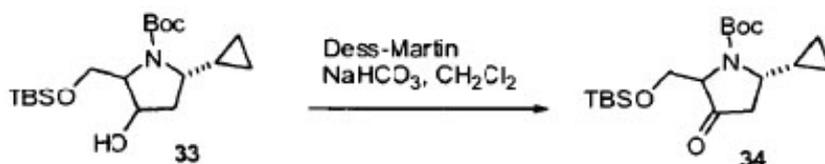
40 Se agregó LiBH<sub>4</sub> (0,5 g, 23,3 mmol) a una solución de (5S)-1-ter-butil-2-metil-5-ciclopropil-3-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (**31**) (2,2 g, 7,76 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, luego de lo cual el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La solución resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío para dar (5S)-ter-butil-5-ciclopropil-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (**32**). Tiempo de retención (min.) = 1,484, método [1], m/z MS: 280,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 7:** (5*S*)-ter-butil-2-((ter-butildimetilsililo)metil)-5-ciclopropil-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato



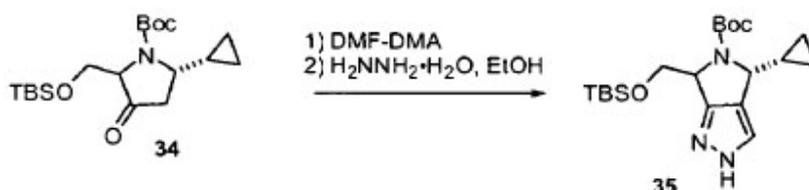
5 Se agregó TBSCl (1,35 g, 9,00 mmol) a una solución de (5*S*)-ter-butil-5-ciclopropil-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (**32**) (1,93 g, 7,50 mmol) en piridina (15 ml) y la solución resultante se agitó a Ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (10 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío para dar (5*S*)-ter-butil-2-((ter-butildimetilsililo)metil)-5-ciclopropil-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato (**33**). Tiempo de retención (min.) = 3,261, método [1], m/z MS: 394,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 8:** (5*S*)-ter-butil-2-((ter-butildimetilsililo)metil)-5-ciclopropil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato



15 Se disolvió (5*S*)-ter-butil-2-((ter-butildimetilsililo)metil)-5-ciclopropil-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato (**33**) (2,72 g, 7,32 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml). Se agregaron luego NaHCO<sub>3</sub> (2,76 g, 32,9 mmol) y el reactivo periodinano Dess-Martin (4,65 g, 10,98 mmol); la suspensión resultante se agitó a Ta durante 2 horas. Se agregó una mezcla de solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> y solución acuosa sat. de sulfito de sodio (20 ml, 1/1); la solución resultante se agitó durante 20 15 minutos. La mezcla bifásica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío y se purificó utilizando una columna de silicagel (eluyente: hexano/EtOAc, 9/1 a 1/1), para dar 1,54 g (56 %, 3 pasos) de (5*S*)-ter-butil-2-((ter-butildimetilsililo)metil)-5-ciclopropil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (**34**). Tiempo de retención (min.) = 2,628, método [2], m/z MS: 392,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 9:** (4*R*)-ter-butil-6-((ter-butildimetilsililo)metil)-4-ciclopropil-4,6-dihidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(2*H*)-carboxilato



30 Se disolvió (5*S*)-ter-butil-2-((ter-butildimetilsililo)metil)-5-ciclopropil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (**34**) (1,52 g, 4,11 mmol) en DMF-DMA (5 ml) y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y al residuo resultante se le agregó EtOH (8 ml) y monohidrato de hidracina (0,99 ml, 20,5 mmol). La solución resultante se agitó a Ta durante 5 horas, luego de lo cual se agregó EtOAc (10 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaCl (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío y se purificó utilizando una columna de silicagel (eluyente: hexano/EtOAc, 9/1 a 1/1), para dar 1,41 g (87 %) de (4*R*)-ter-butil-6-((ter-butildimetilsililo)metil)-4-ciclopropil-4,6-dihidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(2*H*)-carboxilato (**35**). Tiempo de retención (min.) = 2,086, método [1], m/z MS: 394,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 10:** ((4*R*)-4-ciclopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-6-il)metanol

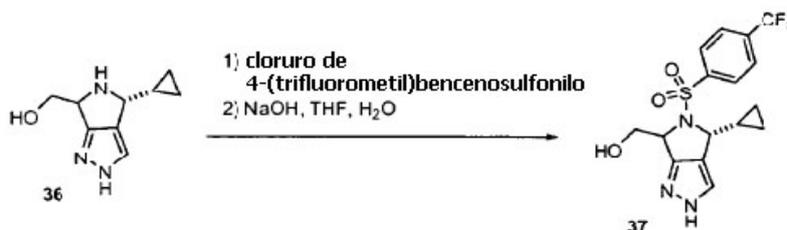


40

Se vertieron sobre el compuesto ((4*R*)-ter-butil-6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-4-ciclopropil-4,6-dihidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(2*H*)-carboxilato (**35**) (1,38 g, 3,51 mmol) de HCl en dioxano (4 N, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó a Ta durante 1 hora, luego de lo cual se concentró al vacío para dar ((4*R*)-4-ciclopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-6-il)metanol (**36**). Tiempo de retención (min.) = 0,203, método [1], m/z MS: 180,2 (M+H)<sup>+</sup>.

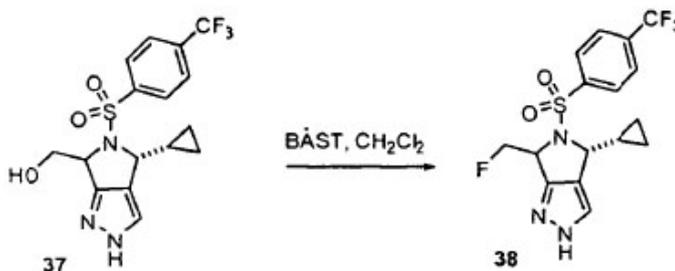
5

Etapa 11: ((4*R*)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-6-il)metanol



10 Se disolvieron en piridina (5 ml) los compuestos ((4*R*)-4-ciclopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-6-il)metanol (**36**) (627 mg, 3,50 mmol) y cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (2,57 g, 10,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a Ta durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con solución acuosa de HCl 1 N (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo una vez con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se agregó solución acuosa de NaOH 3 N (3,5 ml). La mezcla resultante se agitó a Ta durante 18 horas y luego se extrajo con EtOAc. Luego la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío y se purificó utilizando HPLC preparativa para dar ((4*R*)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-6-il)metanol (**37**) en forma de sólido blanco. Tiempo de retención (min.) = 5,573, método [7], m/z MS: 410,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

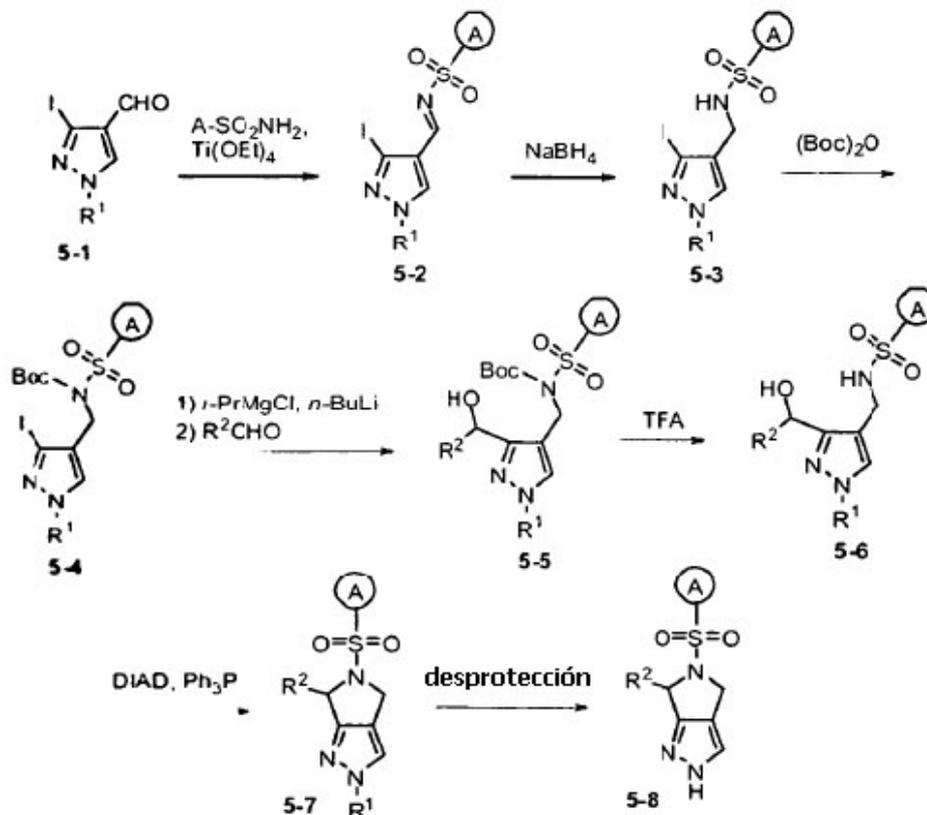
20 Etapa 12: (4*R*)-4-ciclopropil-6-(fluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol



25 Se agregó BAST (103 µl, 0,56 mmol) a una solución de ((4*R*)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-6-il)metanol (**37**) (109 mg, 0,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 ml) y la solución resultante se agitó a Ta durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Luego la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró bajo vacío y el residuo se purificó utilizando una columna de silicagel (eluyente: hexano/EtOAc, 9/1 a 1/1) y HPLC preparativa para dar (4*R*)-4-ciclopropil-6-(fluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol (**38**) en forma de sólido blanco. Tiempo de retención (min.) = 7,253, método [7], m/z MS: 390,1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Esquema 5:



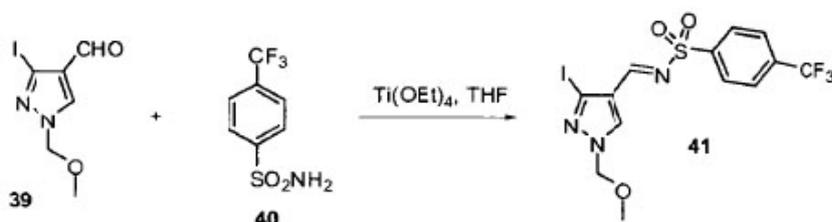
5 En el esquema anterior, A corresponde a lo definido para la Fórmula I más arriba. Los expertos en este sector notarían que dicho esquema puede utilizarse para producir selectivamente un único diastereómero y/o un único enantiómero.

10 La preparación de aldehídos de pirazol protegidos (**5-1**) se describe en WO2007143523. La condensación de una sulfonamida determinada con el aldehído **5-1** utilizando un ácido de Lewis como el  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  da por resultado imidas representadas por el compuesto de fórmula **5-2**. La reducción de las imidas con un reactivo reductor adecuado como el  $\text{NaBH}_4$  da las sulfonamidas **5-3**. La protección de las sulfonamidas obtenidas con un grupo protector como el Boc, utilizando  $(\text{Boc})_2\text{O}$  da por resultado compuestos de fórmula **5-4**. El intercambio halógeno-metal con reactivos como el  $i\text{-PrMgCl}/n\text{-BuLi}$  seguido de la adición de un aldehído da por resultado alcoholes de fórmula **5-5** (ver: Knochel, P; *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42(36), 4302). La remoción del grupo carbamato protector con TFA seguida de la formación de un anillo mediante una reacción como la reacción de Mitsunobu da por resultado las pirrolidinas **5-7**. La desprotección del pirazol utilizando métodos familiares para los expertos en este sector da por resultado compuestos representados por la fórmula **5-8**.

## 20 Ejemplo 6

### 6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c] pirazol

25 Etapas 1: N-((3-iodo-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida

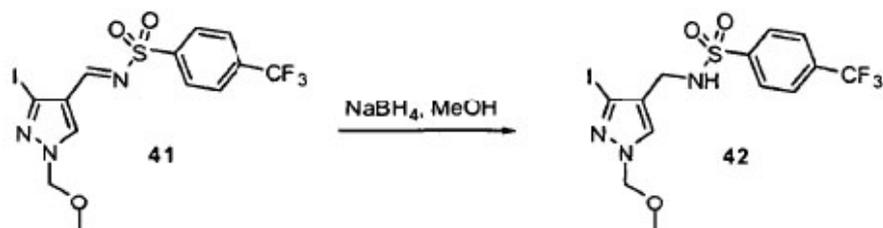


30 Se disolvió 3-iodo-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (**39**) (2,0 g, 7,52 mmol) y 4-(trifluorometil) bencenosulfonamida (**40**) (1,69 g, 7,52 mmol) en THF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó etóxido de titanio(IV) (7,8 ml, 37,6 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a Ta. La

mezcla se vertió sobre salmuera (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 porciones de 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo vacío para dar *N*-((3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (**41**) en forma de un aceite transparente que se utilizó sin purificación ulterior.

5

Etapa 2: *N*-((3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida



10 Se preparó una suspensión de *N*-((3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida (**41**) (7,41 g, 15,66 mmol) en MeOH (20 ml). Se agregó NaBH<sub>4</sub> en varias porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas hasta que el monitoreo por TLC demostró la desaparición de los reactivos iniciales. Se agregó agua (20 ml) y el MeOH se eliminó por evaporación bajo vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se  
15 concentró al vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para dar *N*-((3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (**42**) (1,44 g, 37 % en dos pasos) en forma de aceite transparente que solidifica al dejárselo en reposo.

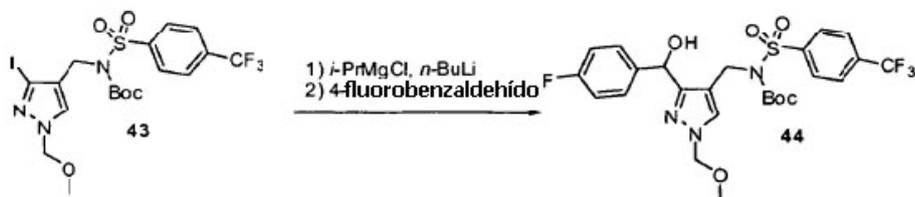
20 Etapa 3: ter-butil (3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)carbamato

20



25 Se agregó di-ter-butil dicarbonato (825 mg, 3,78 mmol) a una solución de *N*-((3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (**42**) (898 mg, 1,89 mmol) y DMAP (46 mg, 0,378 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a Ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para dar ter-butil-(3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)carbamato (**43**) (985 mg, 91 %) en forma de un aceite transparente.

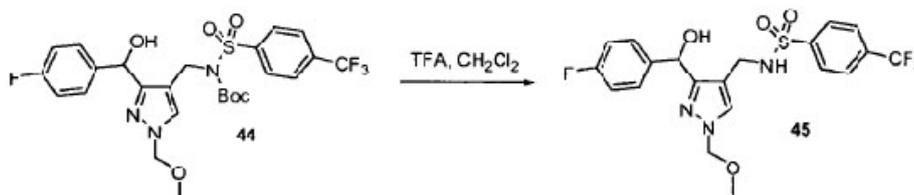
30 Etapa 4: ter-butil (3-((4-fluorofenil(hidroxi)metil)-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)carbamato



35 Se agregó THF (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a un recipiente perfectamente seco, seguido de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 0,708 ml) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Luego se agregó *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,77 ml) gota a gota y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y luego se agregó, gota a gota, ter-butil-(3-iodo-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)carbamato (**43**) (815 mg, 1,42 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se agregó luego 4-fluorobenzaldehído (0,91 ml, 8,52 mmol) y se agitó durante 1 hora antes de detener la reacción por agregado de cloruro de amonio acuoso (5 ml). La capa acuosa se descartó y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para dar ter-butil-(3-((4-fluorofenil(hidroxi)metil)-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil(4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)carbamato (**44**) (447 mg, 55 %) en forma de aceite transparente.

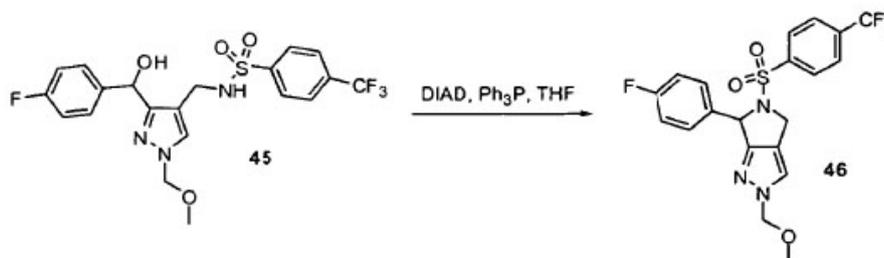
40

**Etapa 5:** *N*-((3-((4-fluorofenil(hidroxi)metil)-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzenosulfonamida



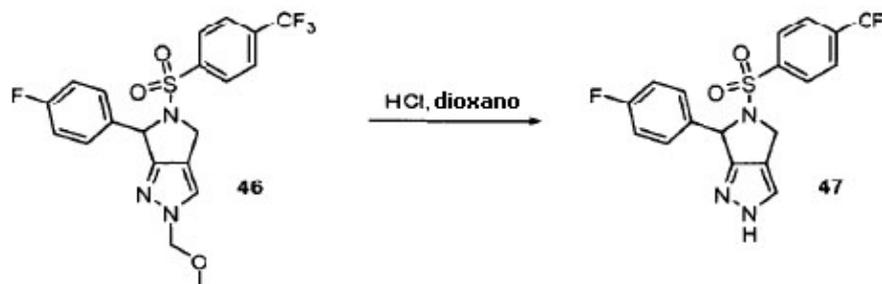
5 Se disolvió ter-butil-(3-((4-fluorofenil(hidroxi)metil)-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)carbamato (**44**) (434 mg, 0,757 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y se agitó a Ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego ácido trifluoroacético (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de concentrarse al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para dar *N*-((3-((4-fluorofenil(hidroxi)metil)-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzenosulfonamida (**45**) (120 mg, 35 %) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 6:** 6-(4-fluorofenil)-2-(metoximetil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tctrahidropirrol[3,4-c]pirazol



15 Se agregó, gota a gota, diisopropil azodicarboxilato (45  $\mu$ l, 0,228 mmol) a una solución de trifenilfosfina (60 mg, 0,228 mmol) y *N*-((3-((4-fluorofenil(hidroxi)metil)-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzenosulfonamida (**45**) (90 mg, 0,190 mmol) en THF (5 ml) en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a Ta y se agitó durante 16 horas; luego la misma se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de EtOAc/hexano para dar 6-(4-fluorofenil)-2-(metoximetil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tctrahidropirrol[3,4-c]pirazol (**46**) (64 mg, 71 %) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 7:** 6-(4-fluorofenil)-2-(metoximetil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol



25 Se disolvió 6-(4-fluorofenil)-2-(metoximetil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tctrahidropirrol[3,4-c]pirazol (**46**) (64 mg, 0,143 mmol) en una solución de HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y HCl 6 M (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en rotavapor y el material crudo (55 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-(4-fluorofenil)-2-(metoximetil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (**47**) (2,5 mg, 4,2 %) en forma de un sólido blanco.

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

### Ensayo de señalización de Notch para inhibidores selectivos de la gamma-secretasa.

35 Varias líneas de pruebas coincidentes indican que el complejo gamma-secretasa, conformado por subunidades de preselinina, actúa como mediador en la escisión intramembrana de la proteína precursora de amiloide (APP) y las proteínas del grupo Notch (De Strooper, B., et al. "Deficiency of preselinin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein". ("La deficiencia de preselinina-1 inhibe la escisión normal de la proteína precursora de amiloide")

*Nature* 391 (6665): 387-90 (1998); De Strooper, B., et al. "A preselinin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain". ("Una proteasa del tipo de la gamma-secretasa, dependiente de la preselinina-1 actúa como mediadora de la liberación del dominio intracelular Notch") *Nature* 398 (6727): 518-22 (1999); Mumm, J.S., et al. "A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch 1". ("La escisión extracelular inducida por ligandos regula la activación proteolítica de manera similar a la de la gamma secretasa de la proteína Notch 1") *Mol Cell* 5 (2):197-206 (2000); Zhang, A., et al. "Preselinins are required for gamma-secretase cleavage of beta-APP and transmembrane cleavage of Notch-1". (Las preselininas son necesarias para la escisión de la beta-APP mediante gamma-secretasa y la escisión transmembrana de la proteína Notch-1") *Nat Cell Biol* 2(7): 463-5 (2000)). La escisión de la APP por la gamma secretasa produce la síntesis beta-amiloide. La escisión del APP producida por la gamma-secretasa conduce a la síntesis beta-amiloide. La escisión de Notch1 por la gamma-secretasa resulta en la liberación del dominio intracelular Notch (NICD, por sus siglas en inglés), que se transloca al núcleo y activa la expresión genética (Jarriault, S., et al. "Signalling downstream of activated mammalian Notch". ("Señalización de la transición a 3 de Notch activada en mamíferos...") *Nature* 377 (6547): 355-8 (1995); Kopan, R., et al. "Signal transduction by activated Notch: importance of proteolytic processing and its regulation by the extracellular domain". ("La transducción de las señales mediante Notch activada: la importancia del proceso proteolítico y su regulación por el dominio extracelular") *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (4): 1683-8 (1996); Schroeter, E., et al. "Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain". ("La señalización de Notch-1 requiere de la liberación proteolítica del dominio intracelular inducida por ligandos".) *Nature* 393 (6683): 382-6 (1998)). Esencialmente, la señalización de Notch activa la transcripción del homólogo mamífero del factor de transcripción *Hes* (*hairy and enhancer of split*) de *Drosophila* (mosca de la fruta). La activación por transcripción de *Hes1* es mediada por la desinhibición de CBF1/RBPJk en la unión por NICD en el núcleo. Estas propiedades se han utilizado para desarrollar un ensayo de gen indicador para la Señalización Notch; Hsieh, J.J., et al. "Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2". ("La proteína truncada Notch1 de mamíferos activa los genes inhibidos por CBF1/RBPJk mediante un mecanismo similar al del virus Epstein-Barr EBNA2".) *Mol Cell Biol* 16(3): 952-9 (1996) y Lu, F.M., et al. "Constitutively active human Notch1 binds to the transcription factor CBF1 and stimulates transcription through a promoter containing a CBF1-responsive element" ("La expresión constitutiva y activa de la proteína Notch1 humana se une al factor de transcripción CBF1 y estimula la transcripción a través de un promotor que contiene un elemento que responde a CBF1".) *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (11): 5663-7 (1996).

Se observó que los inhibidores de la gamma-secretasa bloquean la formación del NICD e inhiben la señalización de Notch (De Strooper, B., et al. "A preselinin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain". ("Una proteasa del tipo de la gamma-secretasa, dependiente de la preselinina-1 actúa como mediadora del dominio intracelular Notch") *Nature* 398 (6727): 518-22 (1999). Dada la importancia de la señalización de Notch en la determinación del destino de las células y la diferenciación de tejidos, tanto durante el desarrollo como en el adulto, se cree que la inhibición de la señalización de Notch producida por inhibidores de la gamma-secretasa es un factor limitante para algunas de sus aplicaciones terapéuticas. Con el fin de identificar a los inhibidores de la gamma-secretasa con algún grado de selectividad en relación a las proteínas Notch, empleamos un ensayo de señalización de Notch basado en un gen indicador, utilizando la expresión constitutiva y activa del constructo Notch1 de rata (ZEDN1) que nos fue provista por el Dr. Gerry Weinmaster, de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), como se describe en Shawber, C., D. Nofziger, J.J. Hsieh, C. Lindsell, O. Bogler, D. Hayward and G. Weinmaster "Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway", ("La señalización de Notch inhibe la diferenciación de las células musculares a través de una vía independiente del CBF1".) *Development* 122 (12): 3765-73 (1996) en combinación con el gen indicador Luciferasa 4xwtCBF1 Luc pasible de inhibición por el CBF1 (Hsieh, J.J., et al. "Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2". ("La proteína truncada Notch1 de mamíferos activa los genes inhibidos por CBF1/RBPJk mediante un mecanismo similar al del virus Epstein-Barr EBNA2".) *Mol Cell Biol* 16(3): 952-9 (1996)).

Cuando la Luciferasa 4xwtCBF1 se co-transfecta con Notch $\delta$ E (ZEDN1), la escisión de Notch $\delta$ E por la gamma secretasa libera el dominio intracelular Notch (NICD), el cual se transloca al núcleo y desinhibe la represión de la transcripción mediada por CBF1, concluyendo con la transcripción del gen indicador de Luciferasa. La actividad de la Luciferasa puede detectarse fácilmente en extractos de células utilizando kits comerciales. La actividad del gen indicador está directamente relacionada con la escisión de Notch $\delta$ E por la gamma-secretasa y, de esta manera, la reducción de la actividad de la Luciferasa proporciona una medida conveniente de la inhibición de la escisión de Notch $\delta$ E por la gamma-secretasa. Como guía en la selección de compuestos que tengan la propiedad buscada, es decir, una potente inhibición de la síntesis beta-amiloide con mínima inhibición de la Señalización Notch, se utiliza la comparación de los valores IC<sub>50</sub> de componentes para la inhibición de la señalización Notch versus la inhibición de la producción beta-amiloide en células 293sw.

### **Análisis de gamma-secretasa**

El análisis de la enzima APP gamma-secretasa se diseñó para medir la escisión proteolítica específica de un sustrato de APP (proteína de fusión MBP-C125 Swe) en el sitio A $\beta$ 40. En el ensayo se utilizan extracto parcialmente purificado de membranas celulares IMR-32, como preparación de la enzima gamma-secretasa, y una

proteína recombinante de fusión que contiene los 125 aminoácidos de carbono terminal de la variante sueca de la APP (MBP-C125swe) como sustrato. Este ensayo incluyó dos pasos, comenzando por la reacción enzimática a través de la cual se obtuvo un producto de escisión que se aisló con un anticuerpo inmovilizado específico para el nuevo epítopo del sitio A $\beta$ 40. El producto de la escisión aislado se detectó mediante un ensayo ELISA de tipo "sándwich" con un anticuerpo indicador biotinilado, específico para A $\beta$  (17-28). Luego se agregó estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina, lo cual generó una señal fluorescente proporcional a la cantidad de producto de escisión. Este ensayo se utilizó para descubrir inhibidores de la gamma-secretasa de molécula pequeña.

#### Materiales y métodos:

Se preparó una solución de detergente BIGCHAP de 149 mg/ml en agua a 42 °C, la cual se agitó por rotación durante 30 minutos a la misma temperatura. Esta solución caliente de detergente BigCHAPS (N,N-Bis(3-D-gluconamidopropil)colamida) se utilizó para disolver el extracto de cerebro tipo V (un lípido con una concentración mínima de fosfatidiletanolamina de 40 %) de Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.) para obtener una concentración de 8 mg/ml. Esta solución se diluyó posteriormente con una solución tampón Hepes con cloruro de sodio precalentada, para obtener una concentración de lípido de 0,53 mg/ml. Esta solución final compuesta por la solución tampón Hepes, cloruro de sodio, detergente BigCHAPS y lípido se utiliza para preparar soluciones de trabajo tanto de gamma-secretasa (25 unidades) como del sustrato MBP-C125 (0,05 mg/ml).

Luego se agregó gamma-secretasa a una placa de preparación de 96 pocillos y se incubó con distintas concentraciones de inhibidor durante 30 minutos a 37 °C. Luego se agregó el sustrato MBPC125 para iniciar la reacción, la cual continuó durante dos horas a 37 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de SDS a una concentración final de 0,1 % y luego se transfirieron 100  $\mu$ l de la mezcla a una placa ELISA de reacción que se incubó durante toda la noche a 4 °C. La detección del producto de escisión se realizó utilizando un ensayo ELISA sándwich estándar y se cuantificó contra una curva de estándares de seis puntos.

#### Resultados

Los compuestos de la invención tienen valores de IC<sub>50</sub> iguales o menores que 10 mM.

Los siguientes son datos de algunos compuestos específicos.

Compuesto	IC50
4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	C
5-(4-clorofenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	A
(R)-4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	C
(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	C
4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	C
4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona	B
4-ciclopropil-6-(fluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	C
(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol	C

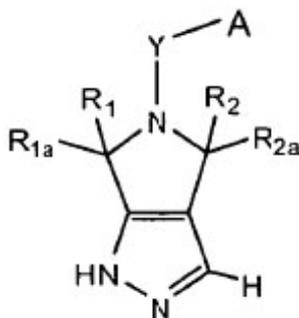
En la tabla anterior, los datos correspondientes a la IC<sub>50</sub> se definen de la siguiente manera: A: < 5.000 nM, B: < 2.000 nM, C: < 50 nM.

La invención y la manera y procesos mediante los cuales se lleva a cabo y utiliza se describen en los términos más completos, claros y concisos, de forma de que cualquier persona versada en el sector pueda llevarlos a cabo y utilizarlos.

Con el fin de destacar y detallar el tópico designado como invención, se concluye esta descripción con las reivindicaciones siguientes.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula



5

Fórmula I,

10 estereoisómeros, tautómeros, mezclas de estereoisómeros y/o tautómeros o sus sales aceptables para uso farmacéutico, donde

15 A es un grupo alquilo o arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, donde cada anillo puede estar sustituido en una posición sustituible con uno o más halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi, arilalquilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-C(O)OR', heteroarilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R" y donde

20 si A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido en una posición sustituible por uno o más halógenos, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi, arilalquilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-C(O)OR', heteroarilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R",

25 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente: hidrógeno, alquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)NR'R", - alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-NR'R", hidroxilo, CN o -alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)-heterociclilo, donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos que pueden ser independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)-NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN o -C(O)OR'; o

30 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> en el cual uno de los carbonos puede estar reemplazado por un heteroátomo como N, O u S y donde dicho anillo puede estar sustituido por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

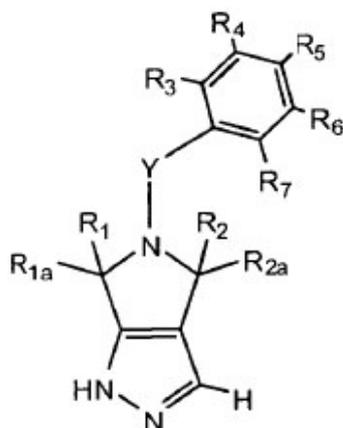
35 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo;

R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R" junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros que puede incluir un heteroátomo adicional como N, O u S;

40 Y es -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-O- ó SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>-; y

R<sub>10</sub> es H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. Compuestos o sales, según la reivindicación 1, de fórmula:



donde,

- 5 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente H, halógeno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi (por ej. feniloxi), arilalquilo (por ej. benciloxi), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo (por ej. fenilo), arilalquilo (por ej. bencilo) o -SO<sub>2</sub>-NR'R'', o

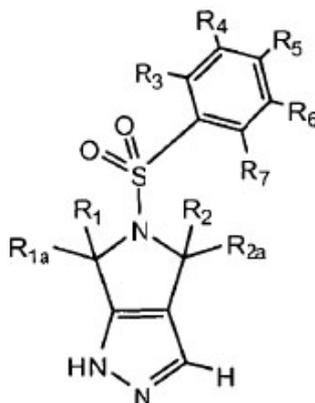
- 10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y los carbonos a los que están unidos forman un anillo arilo bicíclico o un anillo heteroarilo como tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1, 2 o 3 grupos que pueden ser independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde el grupo alcanoilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de halógeno, o cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no son parte de un anillo, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y los carbonos a los que están unidos pueden formar un anillo fenólico o un heteroarilo como tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo e imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que pueden ser independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde el grupo alcanoilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de halógeno; y R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R'', haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanolilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)NR'R'', -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-NR'R'', hidroxilo, CN o -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)-heterociclilo, donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos que pueden ser independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN o -C(O)OR' o

- 25 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el cual uno de los carbonos puede ser reemplazado opcionalmente por un heteroátomo como N, O u S y donde dicho anillo puede estar sustituido opcionalmente por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

- 30 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que puede incluir un heteroátomo adicional como N, O u S.

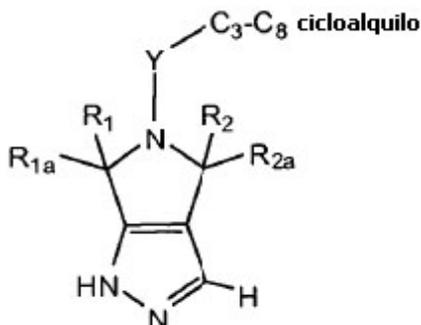
- 35 3. Compuestos o sales, según la reivindicación 1, de fórmula:



4. Compuestos o sales, según la reivindicación 3, donde R<sub>5</sub> es un halógeno o CF<sub>3</sub>.

5. Compuestos o sales, según la reivindicación 1, de fórmula:

5



donde,

10 el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> puede estar sustituido opcionalmente en una posición sustituible con un halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi (por ej. feniloxi), arilalquilo, benciloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R'';

15 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, arilo, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R'', haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)NR'R'', -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-NR'R'', hidroxilo, CN o -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)-heterociclilo, donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN o -C(O)OR' o

20

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el cual uno de los carbonos puede ser reemplazado por un heteroátomo como N, O u S y donde dicho anillo puede estar sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

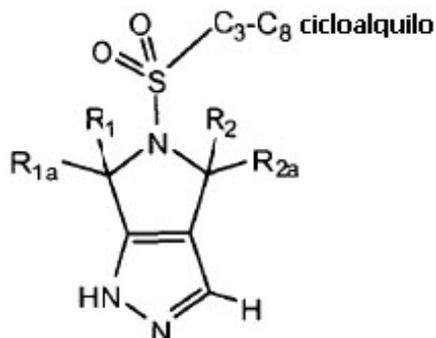
25

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

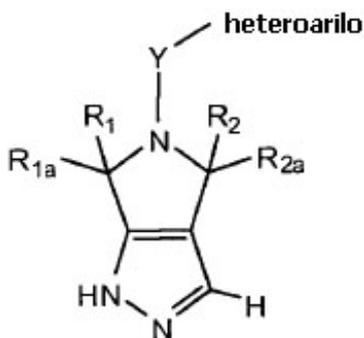
R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que puede incluir un heteroátomo adicional como N, O u S.

30

6. Compuestos o sales, según la reivindicación 5, de fórmula:



35 7. Compuestos o sales, según la reivindicación 1, de fórmula:



donde

5 el grupo heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente por una posición sustituible con un halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benciloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R'', alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R'';

10 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R'', haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)NR'R'', -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-NR'R'', hidroxilo, CN o -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)-heterociclilo, donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos que pueden ser independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, CN o -C(O)OR'; o

20 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el cual uno de los carbonos puede ser reemplazado opcionalmente por un heteroátomo como N, O u S y donde dicho anillo puede estar sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

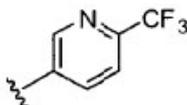
R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

25 R' y R'' son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que puede incluir un heteroátomo adicional como N, O u S.

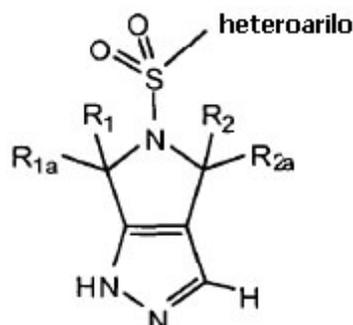
8. Compuestos o sales, según la reivindicación 7, donde el grupo heteroarilo es un grupo piridilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino o mono o di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

30 9. Compuestos o sales, según la reivindicación 7, donde el grupo heteroarilo es un grupo tienilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, amino o mono o di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

35 10. Compuestos o sales, según la reivindicación 7, donde el grupo heteroarilo es

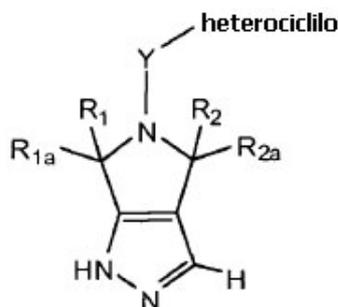


11. Compuestos o sales, según la reivindicación 7, de fórmula:



40

12. Compuestos o sales, según la reivindicación 1, de fórmula:



5 donde

el grupo heterocicilo puede estar sustituido en una posición sustituible con un halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R";

10 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterocicilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 15 -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)NR'R", -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-NR'R", hidroxilo, CN o -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)-heterocicilo, donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterocicilo puede estar sustituido con uno o más grupos que pueden ser independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN o -C(O)OR'; o

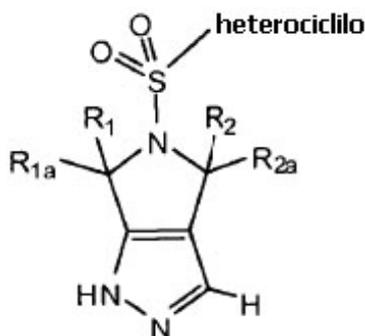
20 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el cual uno de los carbonos puede ser reemplazado opcionalmente por un heteroátomo como N, O u S y donde dicho anillo puede estar sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

25 R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R" junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional como N, O u S.

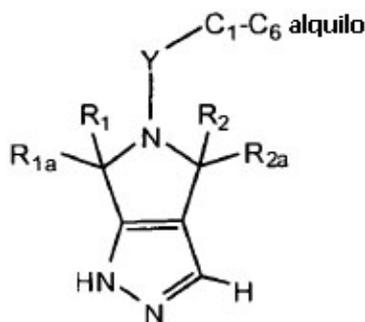
30 13. Compuestos o sales, según la reivindicación 12, donde el grupo heterocicilo es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido, tetrahidrofuranilo o imidazolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, arilo, arilalquilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R".

14. Compuestos o sales, según la reivindicación 7, de fórmula:



35

15. Compuestos o sales, según la reivindicación 1, de fórmula:



Fórmula 37

5 donde,

el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido opcionalmente en una posición sustituible por un halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi (por ej. feniloxi), benciloxi, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR'R", alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridilo, fenilo o -SO<sub>2</sub>-NR'R";

10 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR', -CONR'R", haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroariloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)NR'R", -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-NR'R", hidroxilo, CN o -alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-OC(O)-heterociclilo, donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos que pueden ser independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)NR'R", -NR'R", hidroxilo, CN o -C(O)OR' o;

20 R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el cual uno de los carbonos puede ser reemplazado opcionalmente por un heteroátomo como N, O u S y donde dicho anillo puede estar sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

R<sub>1</sub> y R<sub>1a</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> junto con el carbono al que están unidos forman un grupo oxo; y

25 R' y R" son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R' y R" junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3 a 8 miembros que puede incluir un heteroátomo adicional como N, O u S.

16. Compuestos o sus sales, aceptables para uso farmacéutico, según la reivindicación 1, que son

30 4-ciclopropil-6-(fluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

5-(4-clorofenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

35 (R)-4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

40 ((4R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-il)metanol;

6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

4-etil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

45 4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

(R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

50 4,6-diciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

((4R)-4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-6-il)metanol;

6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

55

(S)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

(R)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

5 4-ciclopropil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6-(1*H*)-ona

17. Compuestos o sus sales, aceptables para uso farmacéutico, según la reivindicación 1 que son

10 4-(4-fluorofenil)-6-(4-(trifluorometil)-5-(4-trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

4-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-5-(6-trifluorometil)piridin-3-il-sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

15 4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il-sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

20 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

5-(4-clorofenilsulfonil)-6-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

25 6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

6-(4-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il-sulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol;

30 6-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol; y

6-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il-sulfonil)-2,4,5,6 tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol.

18. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto o sal, según la reivindicación 1 y al menos un solvente, coadyuvante, excipiente, vehículo, aglutinante o dispersante aceptable para uso farmacéutico.

35 19. Un compuesto o sal, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una formulación farmacéutica, según en la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de una enfermedad beta-amiloide.

40 20. El compuesto, sal o formulación farmacéutica para su uso, según la reivindicación 19, en la cual dicha enfermedad beta-amiloide puede ser la enfermedad de Alzheimer, Alzheimer prodrómico, dificultad cognitiva leve, demencia y síndrome de Down.