

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 098**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01) **C07D 491/04** (2006.01)

C07D 311/22 (2006.01) **C07F 9/655** (2006.01)

C07D 311/68 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06802751 .5**

96 Fecha de presentación: **30.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1937669**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54

Título: **Derivados de benzopirano novedosos como abridores del canal de potasio**

30

Prioridad:
01.09.2005 US 713323 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

73

Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72

Inventor/es:
**ZHANG, Xuqing;
LI, Xiaojie y
SUI, Zhihua**

74

Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 098 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzopirano novedosos como abridores del canal de potasio

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzopirano, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con los canales de potasio. Los compuestos de la invención son por tanto útiles para el tratamiento de diversos trastornos. Esto incluye, pero sin limitación, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, ictus, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad arterial coronaria así como alopecia y calvicie.

Antecedentes de la invención

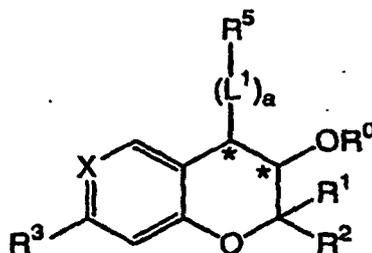
15 Los canales iónicos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis de la función celular a través de la regulación del movimiento de iones transmembrana. La actividad celular puede verse afectada por modificaciones de las actividades de los canales iónicos. Esto conduce a cambios en la diferencia del potencial de membrana. Los canales de potasio son un grupo diverso y ubicuo de canales iónicos. Principalmente regulan el potencial de membrana en reposo de la célula y atenúan el nivel de excitación de las células. Un canal de K_{ATP} funcional es un hetero-octámero ensamblado a partir de cuatro subunidades de canales de potasio rectificadoras internas (Kir6.2) y cuatro subunidades receptoras de sulfonilurea (SUR). Existen dos genes SUR, SUR1 y SUR2. Los canales SUR1/Kir6.2 se encuentran en el páncreas y en el cerebro. Dos variantes de corte y empalme principales provienen del gen SUR2, SUR2A y SUR2B, que difieren solo en los 42 aminoácidos del extremo C. Los canales SUR2A/Kir6.2 se encuentran en los tejidos cardiacos y esqueléticos mientras que los canales SUR2B/Kir6.2 se encuentran en los músculos lisos de muchos tejidos incluyendo la vejiga (Aguilar-Bryan, 1998). Varias enfermedades o afecciones pueden tratarse con abridores de los canales de potasio. Esto incluye la vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, disfunción eréctil masculina, trastornos sexuales femeninos, parto prematuro, hiperplasia prostática benigna (HPB), dismenorrea, neurodegeneración, ictus, dolor, enfermedad arterial coronaria, angina de pecho, isquemia, trastornos en la alimentación, síndrome del intestino irritable, alopecia.

30 La incontinencia urinaria (IU) es una enfermedad que puede afectar a la calidad de vida global de un paciente. La vejiga hiperactiva (OAB, de las siglas en inglés Overactive Bladder) es la forma más prevalente de IU, con un índice de prevalencia documentado del 40 al 70% de todos los casos de IU diagnosticados (Wein, 2000). La OAB se caracteriza por los síntomas de frecuencia urinaria aumentada, necesidad urgente y pérdida involuntaria de orina. Una causa primaria de OAB es una vejiga hipersensible que se contrae inesperada e involuntariamente. El agente farmacéutico ideal debería suprimir la contracción involuntaria dejando intactas las contracciones normales de anulación. Los abridores de los canales de potasio (KCO) sensibles a ATP (K_{ATP}) podrían servir como tales agentes. Los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) se expresan en el músculo liso de la vejiga y funcionan como reguladores clave del potencial de membrana en reposo en estas células. Los compuestos que abren selectivamente estos canales hiperpolarizan la célula y disminuyen la excitabilidad celular, dando como resultado la supresión de contracciones de la vejiga involuntarias, dejando intactos los circuitos normales de micción.

El documento US 5.225.566 desvela derivados indazolanoilo de benzopirano para su uso como activadores de canales de potasio.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y 3-clorofenil-carbonilo

cada uno de R¹ y R² es metilo;

45 como alternativa, R¹ y R² se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar 4-(tetrahydro-tiopiran-1,1-dióxido);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y cloro,

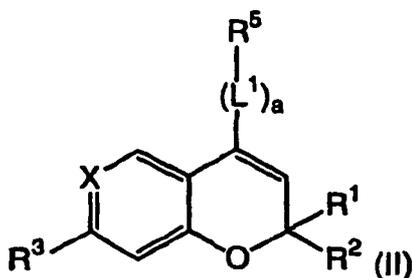
X se selecciona entre el grupo que consiste en CR⁴;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilsulfonil-, 4-metoxifenil-sulfonil-, 1,3-fluorofenil-sulfonil-, 4-clorofenil-sulfonil-, dietilamino-sulfonil- y 1-piperidinil-sulfonil-;

- 5 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorofenilo, 2-(2-aza-espiro[4,5]decan-3-ona), 2-imidazolilo, 3-(1-fenil-imidazolilo), 1-(2-fenil-imidazolilo), 1-(2-fenil-4-metil-imidazolilo), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-pirazolilo), 3-(1-(4-clorofenil)-pirazolilo), 2-(1-fenil-2-pirazolin-3-ona), 3-(1-fenil-4,5-dihidro-pirazolilo), 2-(1-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona), 1-(2-fenil-2,5-dihidro-pirazol-5-ona), 3-(6-fenil-piridazinilo), 3-(6-(4-clorofenil)-piridazinilo), 1-(3-(4-clorofenil)-piridazin-6-ona), 2-(4-trifluorometil-pirimidinilo), 2-
 10 (4,5-dihidro-oxazolilo), 1-(4-(4-fluorofenil)-piperidinilo), 1-(4-(4-clorofenil)-piperidinilo), 1-(4-(4-nitrofenil)-piperidinilo), 2-(pirrolo[3,4-c]piridina-1,3-diona), 4-quinazolinilo, 4-(2-amino-quinolinilo), 1-(3,4-dihidro-isoquinolinilo), 2-(quinazolin-4-ona), 2-(6-cloro-3H-quinazolin-4-ona), 1-(5-cloro-indolin-2,3-diona), 2-(5-cloro-1,3-dioxo-isoindolilo), 1-(3-amino-indazolilo), 1-(3-amino-4-fluoro-indazolilo), 1-(3-amino-5-bromo-indazolilo), 2-(3-amino-5-cloro-indazolilo), 2-(5-cloro-benzotiazolilo), 2-(5-fluoro-benzotiazolilo), 2-(5-etoxi-benzotiazolilo), 2-(5-nitro-benzotiazolilo), 3-(6-nitro-benzotiazolilo), 3-
 15 (bencisotiazolilo), 2-(benzo[d]isotiazol-3-ona), 2-(5-cloro-benzoxazolilo), 3-bencisoxazolilo, 3-(5-cloro-bencisoxazolilo), 3-(6-cloro-bencisoxazolilo), 3-(7-cloro-benzioxazolilo), 3-(5-fluoro-bencisoxazolilo), 3-(5-metoxi-bencisoxazolilo), 2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(7-metil-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(5-cloro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo), 2-(5-Cloro-6-fluoro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo) y 2-(5-difluorometoxi-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo);
- 20 con la condición de que el grupo sustituyente -(L¹)_a-R⁵ y el grupo sustituyente -OR⁰ estén en una orientación trans (uno respecto del otro);

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente divulgación se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula (II)



- 25 en la que
 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
 como alternativa, R¹ y R² se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de
 5 a 7 miembros o una estructura de anillos heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros;
- 30 en la que la estructura de anillos heterocicloalquilo está saturada o parcialmente insaturada y en la que el anillo
 heterocicloalquilo comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste
 en O, S y NR^A; en la que NR^A se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 35 en la que el cicloalquilo de 5 a 7 miembros o la estructura de anillos heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros está
 opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo,
 oxo, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con
 halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno;
- 40 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo
 C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, -
 S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄, S(O)₀₋₂-arilo, -S(O)₀₋₂-NR^CR^D, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-arilo, -C(O)-NR^CR^D, -NR^B-SO₂-alquilo C₁₋₄
 y -NR^B-SO₂-arilo;
- 45 en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente
 entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
 sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, y en la que R^B se selecciona entre el grupo que
 consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- X se selecciona entre el grupo que consiste en CR⁴ y N;
- 45 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
 sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, -
 S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄, -S(O)₀₋₂-arilo, -S(O)₀₋₂-NR^CR^D, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-arilo, -C(O)-NR^CR^D, -NR^E-SO₂-alquilo C₁₋₄
 y -NR^E-SO₂-arilo;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno;

en la que cada uno de R^C y R^D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo de 5 a 7 miembros o una estructura de anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros;

en la que R^E se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

a es un número entero de 0 a 1;

L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^G-, -NR^G-C(O)-, -NR^G-SO₂-, -O-P(O)(R^H)- y -NR^G-P(O)(R^H)-;

en la que R^G se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y en la que R^H se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fenilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y un grupo heterociclilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N;

en la que el grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄, -NR^I-SO₂-alquilo C₁₋₄ o fenilo;

en la que el grupo heterociclilo de 9 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄, -NR^I-SO₂-alquilo C₁₋₄ o fenilo;

en la que R^I se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

en la que el fenilo, si está sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno;

con la condición de que cuando L¹ sea -NR^G-C(O)-, entonces R¹ y R² se tomen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar una estructura de anillos;

además, con la condición de que cuando R⁵ sea fenilo, entonces L¹ sea -O-P(O)(R^H)- o -NR^G-P(O)(R^H)-;

además, con la condición de que cuando R¹ sea metilo; R² sea metilo; X sea CR⁴; R³ sea nitro y R⁴ sea amino o R³ sea amino y R⁴ sea nitro; y a sea 0; entonces R⁵ sea distinto de 1-pirrolidin-2-ona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una composición farmacéutica ilustrativa de la invención es una que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) descrita anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica fabricada mezclando cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) descrita anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención es un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) descrita anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

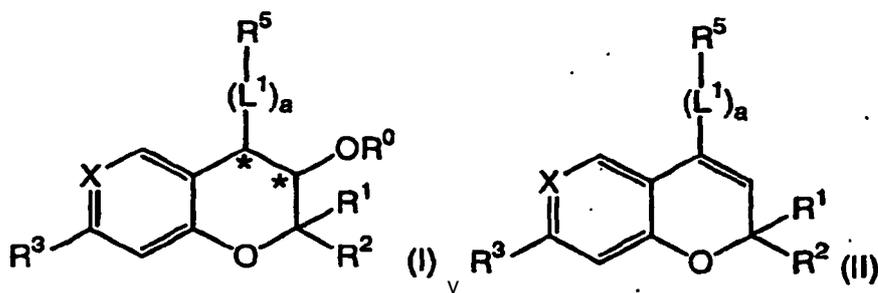
Son ejemplos que ilustran la invención cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, para su uso en procedimientos del tratamiento de trastornos relacionados con canales iónicos, preferentemente un canal de iones potasio, más preferentemente un canal de iones potasio sensible a ATP.

Un ejemplo de la presente invención es cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad arterial coronaria, alopecia y calvicie, preferentemente incontinencia urinaria.

Otro ejemplo de la presente invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de: (a) incontinencia urinaria, (b) vejiga hiperactiva, (c) hipertensión, (d) disfunción eréctil, (e) trastornos sexuales femeninos, (f) dismenorrea, (g) síndrome del intestino irritable, (h) hiperactividad de las vías respiratorias, (i) epilepsia, (j) ictus, (k) enfermedad de Alzheimer, (l) enfermedad de Parkinson, (m) lesión miocárdica, (n) enfermedad arterial coronaria, (o) alopecia o (p) calvicie en un sujeto que lo necesita.

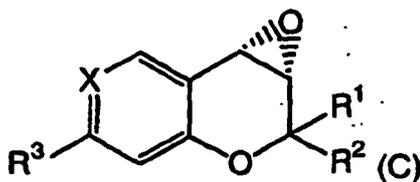
55 Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II)



5 en las que R⁰, R¹, R², R³, X, b, L¹ y R⁵ son como se definen en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son abridores de los canales de potasio. Los compuestos de la presente son por lo tanto útiles para el tratamiento diversos trastornos, incluyendo, pero sin limitación, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías aéreas, epilepsia, ictus, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, así como alopecia y calvicie. Preferentemente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de incontinencia o vejiga hiperactiva.

Los compuestos de fórmula (C)



10 en la que X, R¹, R² y R³ como se definen en el presente documento son útiles como intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II).

Como se usa en el presente documento, "halógeno" se referirá a cloro, bromo, flúor y yodo. Preferentemente, el halógeno es cloro, bromo o flúor, más preferentemente, cloro o flúor.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. De forma análoga, el término "alquilo C₁₋₄" ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas que contienen 4 átomos de carbono. Por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "alcoxi" ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, representará un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. De forma análoga, el término "alcoxi C₁₋₄" ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, representará un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, y similares.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen pero sin limitación -CF₃, -CHF₂, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. De forma análoga, como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno" se referirá a cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen pero sin limitación -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares.

30 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "arilo" se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos, tales como fenilo, naftilo, y similares. Preferentemente, el grupo arilo es fenilo o naftilo, más preferentemente, fenilo.

35 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "parcialmente insaturado" cuando se refiera a una estructura de anillos, se referirá a que la estructura de anillos es estable y contiene al menos un enlace insaturado (es decir, al menos un doble enlace). Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclohexenilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**heteroarilo**" representará cualquier estructura de anillos aromática monocíclica de cinco o seis miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillos aromática bicíclica de nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a cuatro heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo, de tal forma que el resultado sea una estructura estable.

Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "**heterocicloalquilo**" representará cualquier estructura de anillos monocíclica, saturada o parcialmente insaturada de cinco a siete miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillos bicíclica o espiro-condensada, saturada, parcialmente insaturada, parcialmente aromática de nueve a diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente que contenga de uno a cuatro heteroátomos más seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal forma que el resultado sea una estructura estable.

Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2-aza-espiro[4,5]decilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**heterociclilo**" se referirá a cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo, como se ha definido anteriormente. Preferentemente, el grupo heterociclilo comprende al menos un átomo de nitrógeno. Más preferentemente, el grupo heterociclilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, S y N. Aún más preferentemente, el grupo heterociclilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, S y N. Preferentemente, el grupo heterociclilo comprende un átomo de N y comprende además un heteroátomo más independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y N. Preferentemente, el grupo heterociclilo está saturado, es aromático o parcialmente aromático, más preferentemente, el grupo heterociclilo es aromático o benzo-condensado.

Preferentemente, el heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en 4,5-dihidro-oxazolilo, piperidinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, indolinilo, indazolilo, isoindolilo, pirrolo[3,4-c]piridinilo, bencimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Como se usa en el presente documento, la notación "*" representará la presencia de un centro estereogénico.

Cuando un grupo particular está "**sustituido**" (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), este grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, mucho más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, la expresión "**independientemente**" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí.

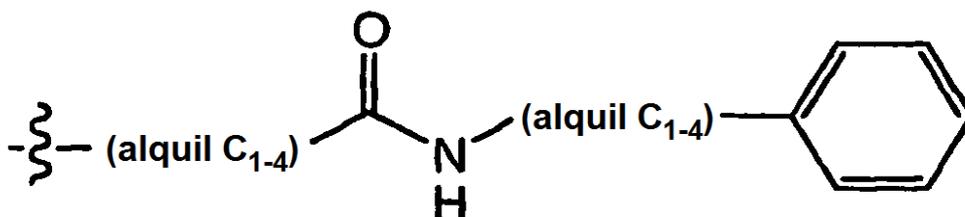
Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no están calificadas con el "**aproximadamente**". Se entenderá que si se usa o no explícitamente el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende referirse al valor real proporcionado, y también pretende referirse a la aproximación a dicho valor proporcionado que se inferiría razonablemente en base al experto en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor proporcionado.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo saliente**" se referirá a un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" se referirá a un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de

5 nitrógeno de la participación en una reacción, y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero sin limitación, carbamatos - grupos de la fórmula $-C(O)O-R$, en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas - grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-SO_2-R''$, en la que R'' es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en documentos, tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

10 En la nomenclatura convencional usada a lo largo de esta divulgación, se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alkil C_{1-4} -amino-carbonil-alkil C_{1-4} " se refiere a un grupo de la fórmula



Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son como se indican a continuación:

BuLi o n-BuLi =	n-Butil litio
Bu ₄ NI =	Yoduro de tetra-n-butil amonio
DBU =	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM =	Diclorometano
DEA =	Dietilamina
DIPEA =	Dietilisopropilamina
DMAC =	Dimetilacetamida
DMF =	N,N-Dimetilformamida
DMSO =	Dimetilsulfóxido
Et =	Etilo (es decir, $-CH_2CH_3$)
EtI =	Yoduro de etilo
EtOAc =	Acetato de etilo
EtOH =	Etanol
HPLC =	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HRT =	Terapia de reemplazo hormonal
mCPBA =	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
Me =	Metilo (es decir, $-CH_3$)
MeI =	Yoduro de metilo
MeO =	Metoxi
MeOH =	Metanol
NaBH ₄ =	Borohidruro sódico
NaOAc =	Acetato sódico

OXONE =	Sal triple de monopersulfato potásico
PBS =	Solución tamponada de fosfato
PTSA =	Ácido p-tolueno sulfónico
TEA o Et ₃ N =	Trietilamina
Tf =	Triflato (es decir -O-SO ₂ -CF ₃)
THF =	Tetrahidrofurano

El término "**sujeto**", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

5 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto obtenido, directa o indirectamente, a partir de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, por consiguiente, puede existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir en forma de polimorfos y, como tales, pretenden incluirse en la presente invención.

15 Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

La presente invención incluye dentro de su alcance "**sales farmacéuticamente aceptables**" de los compuestos de esta invención. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de

20 compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de

25 la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas alcalinas, por ejemplo, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las que se indican a continuación:

30 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina

35 amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los **ácidos y bases** representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los que se indican a continuación:

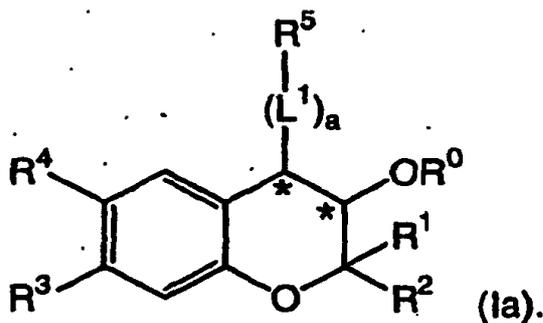
40 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, (+)-ácido canfórico, ácido canforsulfónico, (+)-ácido (1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico,

45 ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, (+)-ácido L-láctico, (\pm)-ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, (-)-ácido L-málico, ácido malónico, (\pm)-ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido

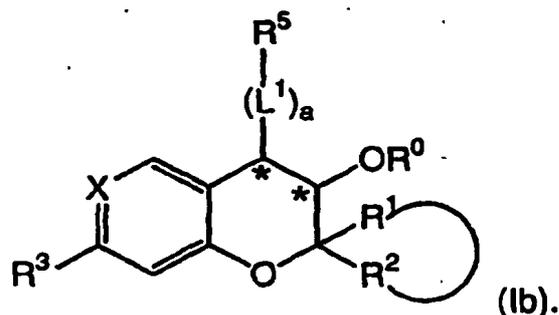
palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, L-ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, (+)-ácido L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

- 5 bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia)



- 10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib)



En una realización de la presente divulgación X es N. En una realización de la presente invención X es CR⁴.

- 15 En una realización de la presente divulgación, R⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)-alquilo C₁₋₄ y -C(O)-fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino.

En otra realización de la presente divulgación, R⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y -C(O)-fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un halógeno.

- 20 En otra realización de la presente invención, R⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y 3-clorofenil-carbonil-.

En otra realización de la presente invención, R⁰ es hidrógeno.

En una realización de la presente divulgación, cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₂.

En otra realización de la presente invención, cada uno de R¹ y R² es metilo.

- 25 En una realización de la presente divulgación, R¹ y R² se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o una estructura de anillos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros; en la que la estructura de anillos heterocicloalquilo está saturada y en la que el anillo heterocicloalquilo comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, S y NR^A; en el que NR^A se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₂; en el cicloalquilo de 5 a 6 miembros o una estructura de anillos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, oxo, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno.
- 30

- En otra realización de la presente divulgación, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar una estructura de anillos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros; en la que el anillo heterocicloalquilo está saturados y en la que el anillo heterocicloalquilo comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, S y NR^A ; en el que NR^A se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ; en la que la estructura de anillos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo.
- 5 En otra realización de la presente invención, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar 4-(tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido).
- 10 En una realización de la presente divulgación, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_{0-2}$ -fenilo, $-NR^B-SO_2$ -alquilo C_{1-4} y $-NR^3-SO_2$ -fenilo; en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno; y la que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
- 15 En otra realización de la presente divulgación, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.
- En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y cloro.
- En otra realización de la presente invención, R^3 es hidrógeno.
- 20 En una realización de la presente divulgación, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_{0-2}$ -fenilo, $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)-NR^C R^D$, $-NR^E-SO_2$ -alquilo C_{1-4} y $-NR^E-SO_2$ -fenilo; en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno; en la que cada uno de R^C y R^D
- 25 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo de 5 a 6 miembros o una estructura de anillos heterocicloalquilo saturado de 5 a 6 miembros; en la que R^E se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
- 30 En otra realización de la presente divulgación, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)-NR^C R^D$, $-SO_2$ -fenilo y $-SO_2-NR^C R^D$; en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno o alcoxi C_{1-2} ; en la que cada uno de R^C y R^D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo saturado de 5 a 6 miembros.
- 35 En otra realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilsulfonil-, 4-metoxifenil-sulfonil-, 3-fluorofenil-sulfonil-, 4-clorofenil-sulfonil-, dietilamino-sulfonil- y 1-piperidinil-sulfonilo.
- En otra realización de la presente divulgación, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, fenil-carbonil-, fenil-sulfonil-, 1-piperidinil-sulfonil-, 3-fluorofenil-sulfonil-, 4-clorofenilsulfonil- y 4-metoxifenil-sulfonil-.
- 40 En otra realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en, fenil-sulfonil-, 1-piperidinil-sulfonil- y 3-fluorofenil-sulfonil-.
- En otra realización de la presente divulgación, R^4 es ciano.
- En una realización de la presente invención a es 0 (es decir L^1 está ausente). En otra realización de la presente divulgación a es 1.
- 45 En una realización de la presente divulgación, $(L^1)_a$ es distinto de $-OP(O)(R^H)-$ y $-NR^G-P(O)(R^H)-$. En otra realización o la presente divulgación, $(L^1)_a$ se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-P(O)(R^H)-$ y $-NR^G-P(O)(R^H)-$.
- En una realización de la presente divulgación R^G se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferentemente hidrógeno. En una realización de la presente invención R^H se selecciona entre el grupo que consiste en metilo y fenilo.
- 50 En una realización de la presente divulgación, L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^G-$, $-O-P(O)(R^H)-$ y $-NR^3-P(O)(R^H)-$. En otra realización de la presente divulgación, L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^G-$, $-NR^G-SO_2-$, $-O-P(O)(R^H)-$ y $-NR^G-P(O)(R^H)-$. En otra realización de la presente divulgación, L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-NR^G-C(O)-$ y $-NR^G-SO_2-$.
- En una realización de la presente divulgación, L^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$; $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, -

NR^G-, -NR^G-C(O)-, -NR^G-SO₂-, -OP(O)(R^H)- y -NR^G-P(O)(R^H)-; en el que R^G se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y en el que R^H se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fenilo.

5 En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO₂-, -NR^G-, -NR^G-C(O)-, -NR^G-SO₂-, -OP(O)(R^H)- y -NR³-P(O)(R^H)-; en el que R^G se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₂; y en el que R^H se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₂ y fenilo.

En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, -NH-C(O)-, -NH-SO₂-, -OP(O)(fenil)-, -NH-P(O)(metil)- y -NH-P(O)(fenil)-.

En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO₂-, -NH- y -NH-SO₂-.

10 En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -NH- y -NH-SO₂-.

En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -N(CH₃)-.

En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -NH- y -N(CH₃)-.

15 En otra realización de la presente divulgación, L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -NH-. En otra realización de la presente invención, L¹ es -O-. En otra realización de la presente divulgación, L¹ es -NH-.

20 En una realización de la presente divulgación, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y un grupo heterociclilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N; en la que el grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, oxo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno o fenilo; en la que el grupo heterociclilo de 9 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, oxo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno; en la que el fenol, ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno.

25 En otra realización de la presente divulgación, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, un heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y un heterociclilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N; en la que el heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁₋₂ y alquilo C₁₋₂ sustituido con halógeno o fenilo; en la que el heterociclilo de 9 a 10 miembros está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, alquilo C₁₋₂; alcoxi C₁₋₂, alquilo C₁₋₂ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₂ sustituido con halógeno, nitro, amino, alquilamino C₁₋₂ o di(alquil C₁₋₂)amino; en la que el fenilo, ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno o nitro.

30 En otra realización de la presente invención, R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorofenilo, 2-(2-aza-espiro[4,5]decan-3-ona), 2-imidazolilo, 3-(1-fenil-imidazolilo), 1-(2-fenil-imidazolilo), 1-(2-fenil-4-metil-imidazolilo), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-pirazolilo), 3-(1-(4-clorofenil)-pirazolilo), 2-(1-fenil-2-pirazolin-3-ona), 3-(1-fenil-4,5-dihidro-pirazolilo), 2-(1-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona), 1-(2-fenil-2,5-dihidro-pirazol-5-ona), 3-(6-fenil-piridazinilo), 3-(6-(4-clorofenil)-piridazinilo), 1-(3-(4-clorofenil)-piridazin-6-ona), 2-(4-trifluorometil-pirimidinilo), 2-(4,5-dihidro-oxazolilo), 1-(4-(4-fluorofenil)-piperidinilo), 1-(4-(4-clorofenil)-piperidinilo), 1-(4-(4-nitrofenil)-piperidinilo), 2-(pirrolo[3,4-c]piridina-1,3-diona), 4-quinazolinilo, 4-(2-amino-quinolinilo), 1-(3,4-dihidro-isoquinolinilo), 2-(6-cloro-3H-quinazolin-4-ona), 2-(quinazolin-4-ona), 1-(5-cloro-indolin-2,3-diona), 2-(5-cloro-1,3-dioxo-isoindolilo), 1-(3-amino-indazolilo), 1-(3-amino-4-fluoro-indazolilo), 1-(3-amino-5-bromo-indazolilo), 2-(3-amino-5-cloro-indazolilo), 2-(5-cloro-benzotiazolilo), 2-(5-fluoro-benzotiazolilo), 2-(5-etoxi-benzotiazolilo), 2-(5-nitro-benzotiazolilo), 3-(6-nitro-benzotiazolilo), 3-(bencisotiazolilo), 2-(benzo[d]isotiazol-3-ona), 2-(5-cloro-benzoxazolilo), 3-bencisoxazolilo, 3-(5-cloro-bencisoxazolilo), 3-(6-cloro-bencisoxazolilo), 3-(7-cloro-benzisoxazolilo), 3-(5-fluoro-bencisoxazolilo), 3-(5-metoxi-bencisoxazolilo), 2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(7-metil-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(5-cloro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo), 2-(5-Cloro-6-fluoro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo) y 2-(5-difluorometoxi-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo).

35 En otra realización de la presente invención, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorofenilo, 1-(4-(4-fluorofenil)-piperidinilo), 2-imidazolilo, 3-(1-fenil-imidazolilo), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(2-fenil-piridazinilo), 3-(6-fenil-pirazinilo), 3-(1-(4-clorofenil)-pirazolilo), 2-(1-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona), 2-(3-amino-5-cloro-indazolilo), 1-(3-amino-5-bromo-indazolilo), 2-(5-cloro-1,3-dioxo-isoindolilo), 1-(5-cloro-indolin-2,3-diona), 2-(pirrolo[3,4-c]piridin-1,3-diona), 2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(5-cloro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo), 2-(5-etoxi-benzotiazolilo), 2-(5-fluoro-benzotiazolilo), 2-(5-nitro-benzotiazolilo), 3-(6-nitro-benzotiazolilo), 2-(5-cloro-benzoxazolilo), 3-bencisoxazolilo, 3-(6-cloro-

bencisoxazolilo), 3-(5-cloro-bencisoxazolilo), 4-quinazolinilo, 2-(quinazolin-4-ona), 2-(6-cloro-quinazolin-4-ona), 4-(2-amino-quinilino) y 2-(4,5-dihidro-oxazolilo).

5 En otra realización de la presente invención, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorafenilo, 2-imidazolilo, 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 3-(6-cloro-bencisoxazolilo), 3-(5-cloro-bencisoxazolilo) y 4-quinazolinilo.

10 En otra realización de la presente divulgación, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo sustituido con fenilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y un heterocicloalquilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N; en la que el fenilo en el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con un halógeno; en la que el heteroarilo de 5 a 6 miembros o el heterocicloalquilo de 9 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o oxo.

15 En otra realización de la presente invención, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en 1-(2-fenil-imidazolilo); 2-(5-cloro-benzotiazolilo); 2-(5-cloro-benzoxazolilo); 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo); 3-(1-(4-clorofenil)-imidazolilo), 2-(1-(4-Cloro-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 2-(6-(4-clorofenil)-3-oxo-piridazinilo) y 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo).

20 En una realización de la presente divulgación, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y un grupo heterociclilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N; en la que el grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y el grupo heterociclilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N están opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

En otra realización de la presente divulgación, R^5 es fenilo o fenilo sustituido, en la que los sustituyentes en el fenilo son uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno. Preferentemente, R^5 es fenilo o clorofenilo.

25 En otra realización de la presente divulgación, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo sustituido con fenilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de N y heteroarilo de 9 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de N; en la que el fenilo en el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con un halógeno; en la que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, nitro, amino, alquil C_{1-2} amino o di(alquil C_{1-2})amino;

30 En otra realización de la presente divulgación, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en 1-(2-amino-5-cloro-bencimidazolilo), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(3-fenil-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 2-(1H-quinazolin-4-ona), 3-(6-fenil-piridazinilo), 1-(3-(4-clorofenil)-piridazin-6-ona) y 3-(6-nitro-benzotiazolilo).

En otra realización de la presente divulgación, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo) y 3-(6-fenil-piridazinilo).

35 En una realización de la presente divulgación, cada uno de R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G y R^H se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} . En otra realización de la presente invención, cada uno de R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H y R^J se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

40 En una realización de la presente invención, el enlace $-(L^1)_a-R^5$ está en la configuración R y el enlace $-OR'$ está en la configuración S.

45 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), en las que X es CR^4 y R^5 es distinto de 6-purinilo o 1-(2-oxo-piridilo). En otra realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), en las que X es CR^4 y R^5 es distinto de 1-pirrolidinilo, 1-pirrolidin-2-ona, 1-(5-metil-pirrolidin-2-ona), 1-piperidinilo, 1-piperidin-2-ona o 4-morfolinilo. En otra divulgación, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), en las que X es CR^4 y R^5 es distinto de 1-(1,2,3,5-tetrazolilo) o 1-(4-metil-1,2,3,5-tetrazolilo).

50 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), en las que X es CR^4 y $-(L^1)_a-R^5$ es distinto de 1-pirrolidin-2-ona o 1-piperidin-2-ona. En otra realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), en las que X es CR^4 y $-(L^1)_a-R^5$ es distinto de 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(2-hidroxi-pirrolidinilo) o 1-(2-hidroxi-piperidinilo).

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir R^1 , R^2 , R^3 , X, a, L^1 y R^5) se seleccionan independientemente para que sean cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados entre la lista completa, como se define en las reivindicaciones.

5

Los compuestos representativos de la presente invención son como se enumeran en Tablas 1-6 que se indican a continuación. Para los enlaces con asterisco, la estereo-orientación se enumera en la columna correspondiente. Por ejemplo, en la Tabla 1 la columna titulada "*R⁵" indica la orientación del enlace R⁵. Además, la denominación "Rac" pretende indicar que el compuesto se preparó en forma de una mezcla de estereo-configuraciones en los enlaces con asterisco, con la limitación de que los enlaces con asterisco están siempre en una orientación trans con respecto el uno al otro. Las denominaciones R y S pretenden indicar que el compuesto se preparó con un exceso de una estereo-configuración en el centro del enlace con asterisco.

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I) *no es parte de la invención

ID N°	R ³	R ⁴	*R ⁵	R ⁵	*OH
9*	H	cian	Rac	1-(2-fenil-4-metil-imidazolilo)	Rac
10*	H	ciano	R	1-(5-(4-clorofenil)-pirazolilo)	S
12*	H	ciano	Rac	1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo)	Rac
13*	H	cloro	Rac	2-(1-fenil-pirazolin-3-ona)	Rac
14*	H	ciano	Rac	1-(3-(4-clorofenil)-piridazin-6-ona)	Rac
15*	H	ciano	Rac	2-(1-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona)	Rac
18*	H	ciano	Rac	1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo)	Rac
24*	H	ciano	R	1-(5-cloro-indolin-2,3-diona)	S
26*	H	ciano	R	2-(pirrolo[3,4-c]piridina-1,3-diona)	S
30*	H	ciano	R	2-(benzo[d]isotiazol-3-ona)	S
32*	H	ciano	R	2-(7-metil-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
33*	H	ciano	R	2-(3-amino-5-cloro-indazolilo)	S
34*	H	ciano	R	2-(2-aza-espiro[4,5]decan-3-ona)	S
35*	H	ciano	R	1-(3-amino-5-bromo-indazolilo)	S
36*	H	ciano	R	1-(3-amino-4-fluoro-indazolilo)	S
37*	H	ciano	R	1-(3-amino-indazolilo)	S
47*	H	ciano	Rac	1-(2-fenil-imidazolilo)	Rac
48*	H	ciano	Rac	1-(4-(4-fluorofenil)-piperidinilo)	Rac

10

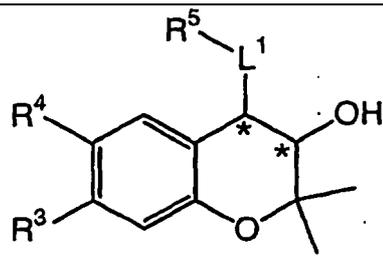
(continuación)

ID Nº	R ³	R ⁴	*R ⁵	R ⁵	*OH
49*	H	cloro	Rac	1-(2-fenil-imidazolilo)	Rac
50*	H	ciano	Rac	1-(4-(4-clorofenil)-piperidinilo)	Rac
51*	H	ciano	Rac	1-(4-(4-nitrofenil)-piperidinilo)	Rac
62*	H	ciano	Rac	1-(2-fenil-2,5-dihidro-pirazol-5-ona)	Rac
76	H	fenil-sulfonil-	R	2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
78	H	fenil-sulfonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
84	H	1-piperidinil-sulfonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
86	H	dietil-amino-sulfonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
94*	cloro	cloro	R	2-(6-cloro-bencisoxazol-3-ona)	S
96*	H	fenil-carbonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
98	H	4-metoxi-fenil-sulfonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	s
100	H	3-fluoro-fenil-sulfonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
102	H	4-cloro-fenil-sulfonil-	R	2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona)	S
115*	H	ciano	R	2-(5-cloro-1,3-dioxo-isoindolilo)	S
117*	H	ciano	R	2-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-ona)	S

*no es parte de la invención

Tabla 2: Compuesto de Fórmula (1) (no son parte de la invención)

ID Nº	R ³	R ⁴	*L ¹ - R ⁵	L ¹	R ⁵	*OH
1	H	ciano	Rac	NH	2-(5-cloro-benzotiazolilo)	Rac
2	H	ciano	Rac	NH	2-(5-cloro-benzoxazolilo)	Rac
3	H	cloro	Rac	OC(O)	3-clorofenilo	Rac
4	H	ciano	Rac	NH	2-(5-etoxi-benzotiazolilo)	Rac
5	H	ciano	Rac	NH	2-(5-fluoro-benzotiazolilo)	Rac
6	H	ciano	Rac	NH	2-(5-nitro-benzotiazolilo)	Rac
7	H	ciano	Rac	NH	2-(6-cloro-1H-quinazolin-4-ona)	Rac



(continuación)

ID N°	R ³	R ⁴	*L ¹ - R ⁵	L ¹	R ⁵	*OH
8	H	ciano	Rac	O	4-(2-amino-quinolinilo)	Rac
16	H	ciano	Rac	S	2-(5-difluorometoxi-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo)	Rac
17	H	ciano	Rac	SO ₂	2-(5-cloro-benzoxazolilo)	Rac
19	H	ciano	Rac	O ₂	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	Rac
20	H	ciano	Rac	O	3-(bencisotioazolilo)	Rac
22	H	ciano	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
23	H	ciano	R	O	3-bencisoxazolilo	S
25	H	ciano	R	S	2-imidazolilo	S
27	H	ciano	R	O-P(O)-(fenilo)	fenilo	S
28	H	ciano	R	NH-P(O)-(metilo)	fenilo	S
29	H	ciano	R	S	2-(5-cloro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo)	S
38	H	ciano	R	O	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
39	H	ciano	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
40	H	ciano	R	O	4-quinazolinilo	S
41	H	ciano	R	O	3-(6-nitro-benzotiazolilo)	S
42	H	ciano	R	S	1-(3,4-dihidro-isoquinolinilo)	S
43	H	ciano	R	S	2-(4-trifluorometil-pirimidinilo)	S
44	H	ciano	R	O	3-(5-metoxi-bencisoxazolilo)	S
52	H	ciano	Rac	O	3-(6-fenil-piridazinilo)	Rac
55	H	ciano	Rac	O	3-(1-(4-clorofenil)-pirazolilo)	Rac
56	H	ciano	Rac	O	3-(6-(4-clorofenil)-piridazinilo)	Rac
58	H	ciano	Rac	O	3-(1-fenil-imidazolilo)	Rac
59	H	cloro	Rac	O	3-(1-fenil-4,5-dihidro-pirazolilo)	Rac
60	H	cloro	Rac	O	3-(1-fenil-imidazolilo)	Rac
64	H	ciano	R	NH	2-(6-cloro-3H-quinazolin-4-ona)	S
65	H	ciano	R	NH-P(O)-(fenilo)	fenilo	S
66	H	ciano	R	NH-SO ₂	3-clorofenilo	S
67	H	ciano	R	NH	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
68	H	ciano	R	S	2-(4,5-dihidro-oxazolilo)	S
70	H	ciano	R	O	3-(5-fluoro-bencisoxazolilo)	S

(continuación)

ID Nº	R ³	R ⁴	*L ¹ - R ⁵	L ¹	R ⁵	*OH
71	H	ciano	R	SO ₂	2-imidazolilo	S
72	H	ciano	R	SO ₂	2-(5-Cloro-6-fluoro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo)	S
73	H	fenil-sulfonil-	R	NH	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
74	H	fenil-sulfonil-	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
75	H	fenil-sulfonil-	R	O	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
77	H	fenil-sulfonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
79	H	dietil-amino-sulfonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
80	H	dietil-amino-sulfonil-	Rac	NH	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	Rac
81	H	dietil-amino-sulfonil-	R	NH	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
82	H	dietil-amino-sulfonil-	R	NH	3-(7-cloro-benzioxazolilo)	S
83	H	1-piperidinil-sulfonil-	R	O	3-(6-cloro-benzioxazolilo)	S
85	H	dietil-amino-sulfonil-	R	O	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
87	H	fenil-sulfonil-	R	NH	3-(7-cloro-benzioxazolilo)	S
88	H	1-piperidinil-sulfonil-	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
89	H	dietil-amino-carbonil-	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
90	H	dietil-amino-carbonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
91	cloro	cloro	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
92	H	fenil-carbonil-	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
93	cloro	cloro	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
95	H	fenil-carbonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
97	H	4-metoxi-fenil-sulfonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
99	H	3-fluoro-fenil-sulfonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
101	H	4-cloro-fenil-sulfonil-	R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
103	H	3-fluoro-fenil-sulfonil-	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
104	H	4-metoxi-fenil-sulfonil-	R	NH	3-(5-cloro-bencisoxazolilo)	S
118	H	ciano	Rac	NH	2-quinazolin-4-ona	Rac

*no es parte de la invención

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (I) (no es parte de la invención)

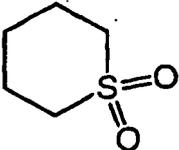
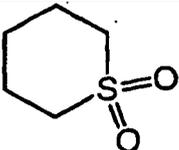
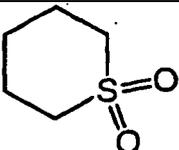
ID N°	R ⁰	R ¹ + R ² juntos	*L ¹ -R ⁵	L ¹	R ⁵	*OH
200	H		R	O	3-(6-cloro-bencisoxazolilo)	S
201	H		R	NH-C(O)	3-clorofenilo	S
202	3-cloro-fenil-carbonil-		R	NH-C(O)	3-clorofenilo	S

Tabla 4: Compuestos de Fórmula (II) (no es parte de la invención)

ID N°	R ³	R ⁴	R ⁵
45	H	ciano	1-(2-amino-5-cloro-bencimidazolilo)
54	H	ciano	1-(2-(4-cloro-fenil)-imidazolilo)
57	H	ciano	1-(3-(4-clorofenil)-piradazin-6-ona)
61	H	ciano	1-(3-fenil-imidazolilo)
63	H	ciano	1-(5-(4-cloro-fenil)-imidazolilo)

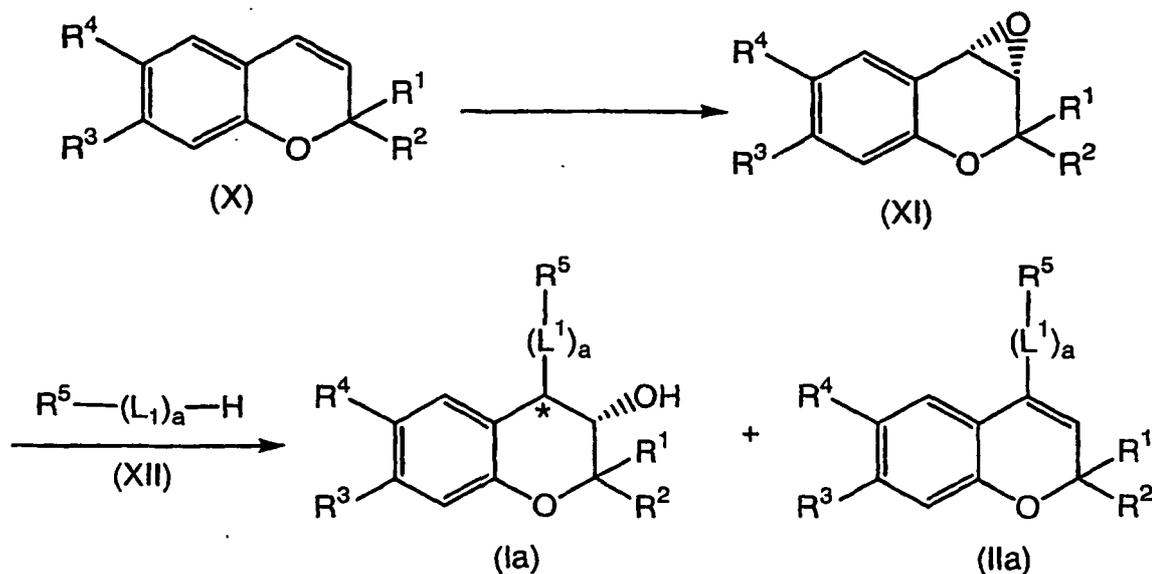
Tabla 5: Compuestos de Fórmula (II) (no es parte de la invención)

ID N°	R ³	R ⁴	L ¹	R ⁵
46	H	ciano	NH	2-(1H-quinazolin-4-ona)
53	H	ciano	O	3-(6-fenil-piridazinilo)
69	H	ciano	NH	3-(6-nitro-benzotiazolilo)

Tabla 6: Compuestos de Fórmula (I) (no es parte de la invención)

ID N°	*L ¹ -R ⁵	(L ¹) _a	R ⁵	*OH
105	Rac	a = 0	1-(2-fenil-imidazolilo)	Rac
106	Rac	NH	2-(5-cloro-benzotiazolilo)	Rac
107	Rac	NH	2-(5-cloro-benzoxazolilo)	Rac
108	Rac	a = 0	1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo)	Rac
109	Rac	O	3-(1-(4-clorofenil)-imidazolilo)	Rac
110	Rac	a = 0	2-(1-(4-Cloro-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona)	Rac
111	Rac	a = 0	1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo)	Rac
112	Rac	a = 0	2-(6-(4-clorofenil)-3-oxo-piridazinilo)	Rac
113	Rac	a = 0	1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo)	Rac

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y (II), en las que X es CR⁴, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 1.



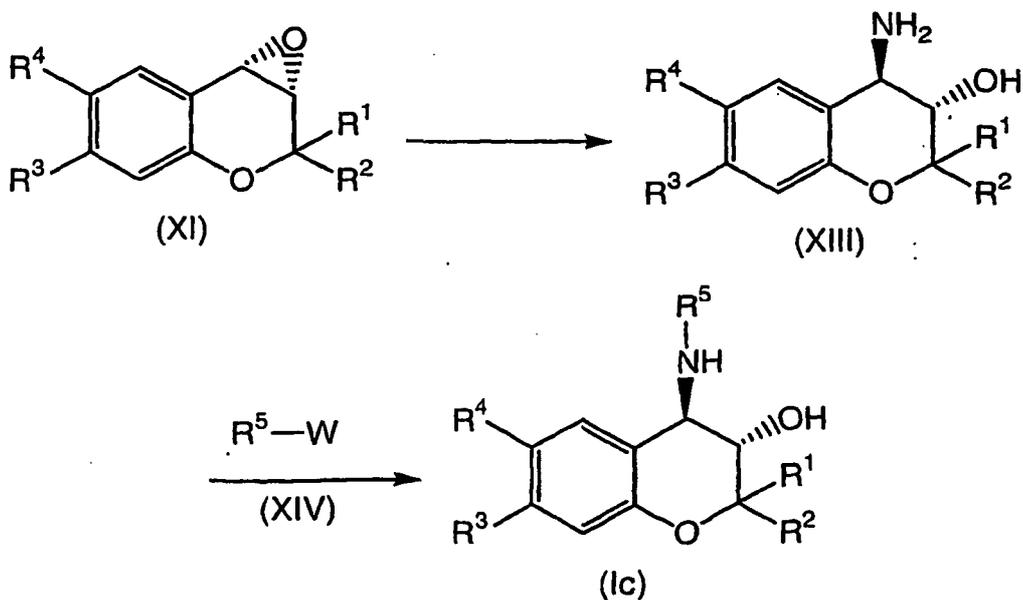
Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un oxidante seleccionado adecuadamente, tal como NaClO, mCPBA y similares, en presencia de un catalizador de cloruro de (S,S)-(-)-N,N'-Bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-diaminociclohexilmanganeso (III), en lo sucesivo en el presente documento denominado como catalizador de (S,S)-Jacobsen o cloruro de (R,R)-(-)-N,N'-Bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-diaminociclohexilmanganeso (III) en lo sucesivo en el presente documento denominado como catalizador de (R,R)-Jacobsen, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C y de aproximadamente 25 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI).

El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como piridina, K₂CO₃, NaH, y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMAC, EtOH, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C y de aproximadamente 100 °C, para producir una mezcla de los compuestos correspondientes de fórmula (Ia) y fórmula (IIa).

Preferentemente, el compuesto de fórmula (Ia) y fórmula (IIa) se separa y opcionalmente se purifica de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (Ia) y fórmula (IIa) puede separarse por cromatografía en columna, y similares; y opcionalmente se purifica por recristalización, y similares.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X es CR⁴ y -(L¹)_a-R⁵ es -NH-R⁵, como alternativa, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2.

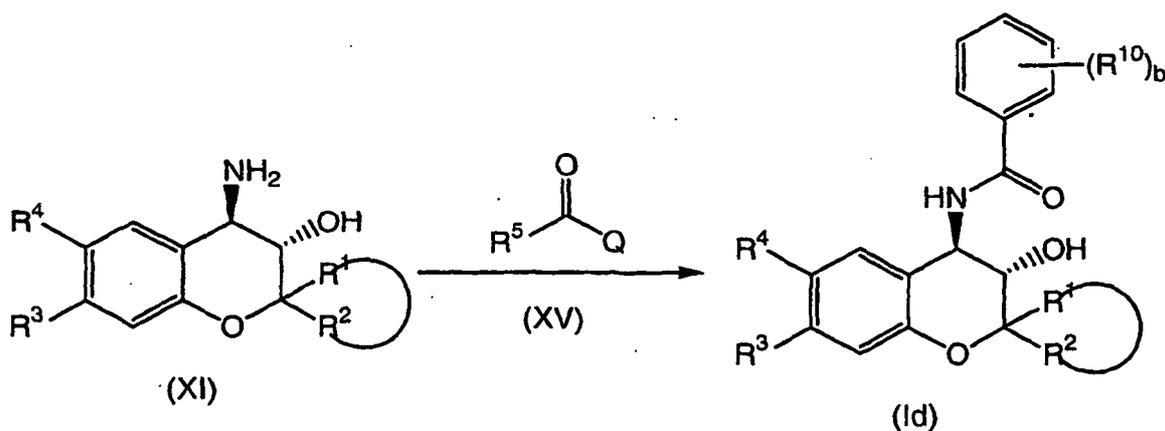


Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XI), se hace reaccionar con una fuente de amoníaco, tal como NH_4OH , NH_3 , y similares, en un disolvente orgánico, tal como metanol, DMF, y similares, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C y aproximadamente 80 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XIV), en la que W es un grupo saliente adecuado, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, en un disolvente orgánico, tal como DCM, THF, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 25 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CR^4 y $-(\text{L}^1)_a-$ es $-\text{NH-C(O)}-$ pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 3.

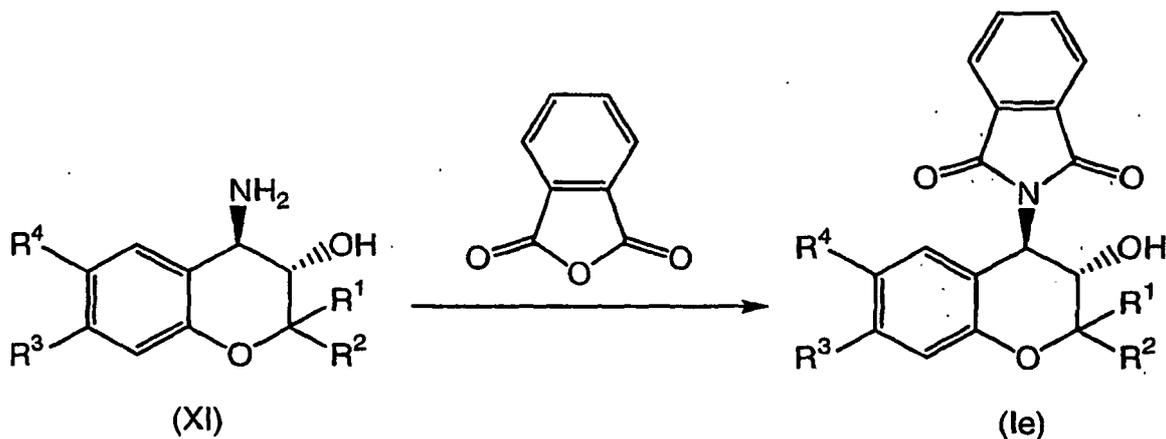


Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XI), se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XV), en la que Q es un grupo saliente adecuado, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, en un disolvente orgánico, tal como DCM, THF, y similares, a una temperatura en el intervalo de de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 25 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (I) opcionalmente puede hacerse reaccionar adicionalmente de acuerdo con procedimientos conocidos (por ejemplo, alquilación) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que $-(L^1)_a-$ es $-NR^E-C(O)-$ y R^E es distinto de hidrógeno.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CR^4 , a es 0 (L^1 está ausente) y R^5 es un grupo heterociclilo unido a través de un átomo de nitrógeno, como alternativa, pueden prepararse mediante una reacción de ciclación. Como ejemplo, se describe la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R^5 es isoindol-1,3-diona en el Esquema 4.

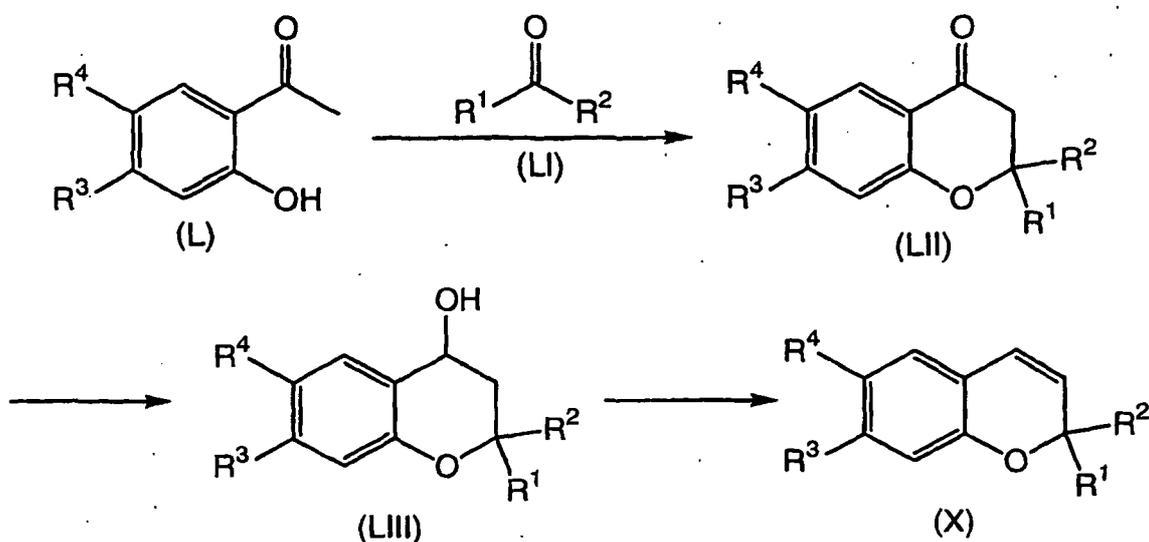


Esquema 4

- 10 Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XII), se hace reaccionar con isoindol-1,3-diona, un compuesto conocido, limpiamente en un tubo cerrado herméticamente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 200 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ie).

- 15 Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (II), como alternativa, pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de fórmula (I) por deshidratación, de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un ácido, tal como PTSA, CSA, y similares o mediante reacción con un reactivo, tal como reactivo de Burgess. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los grupos reactivos en el compuesto de fórmula (I) pueden necesitar estar protegidos antes de la reacción y después desprotegerse, de acuerdo con procedimientos conocidos.

- 20 Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 5.



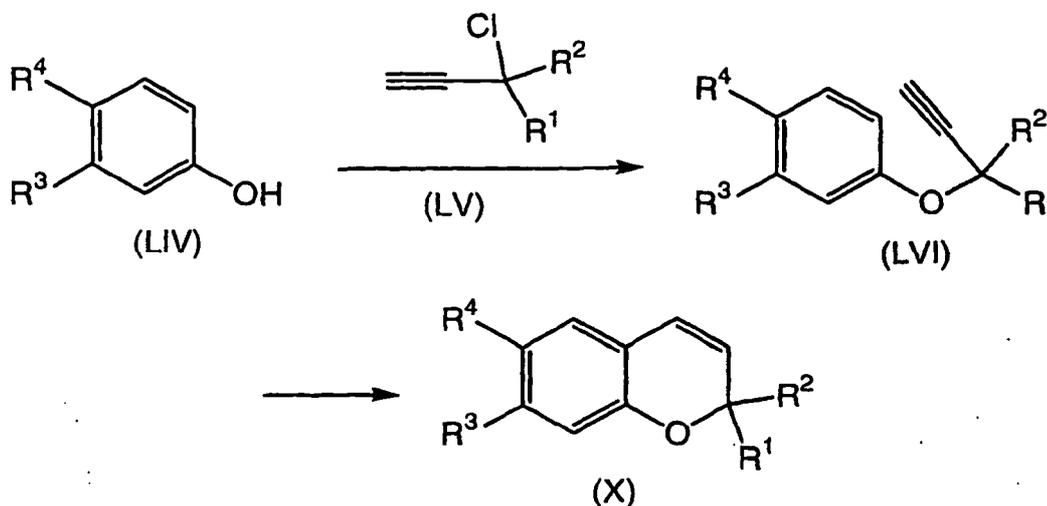
Esquema 5

5 Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (L), un compuesto conocido o un compuesto preparado de acuerdo con procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (LI), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como pirrolidina, piperidina, y similares, preferentemente a una temperatura mayor de aproximadamente la temperatura ambiente, más preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (LII).

10 El compuesto de fórmula (LII) se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como NaBH_4 , LAH, y similares, en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, y similares, a una temperatura en el intervalo de de aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $5\text{ }^\circ\text{C}$, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (LIII).

El compuesto de fórmula (LIII) se hace reaccionar con un ácido, tal como PTSA, CSA, y similares, en un disolvente orgánico, tal como benceno, tolueno y similares, a una temperatura en el intervalo de de aproximadamente $80\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $110\text{ }^\circ\text{C}$, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 6.

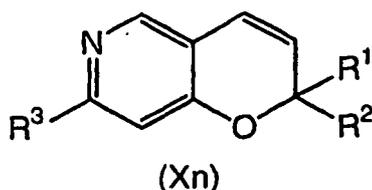


Esquema 6

20 Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (LIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (LV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , NaH, y similares, en presencia de un catalizador, tal como KI, Bu_4NI , CuI, y similares, en un disolvente orgánico, tal como acetona, THF, dioxano, y similares, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $80\text{ }^\circ\text{C}$, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (LVI).

25 El compuesto de fórmula (LVI) se calienta en un disolvente orgánico, tal como xileno, tolueno, dioxano, y similares, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $180\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de aproximadamente 120 a aproximadamente 130 horas, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

30 Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (II), en las que X es N, pueden prepararse de forma análoga de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en los Esquemas que se han indicado anteriormente, seleccionado y sustituyendo adecuadamente los materiales de partida sustituidos. Por ejemplo, en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I) y (II), en las que X es N, pueden prepararse sustituyendo un compuesto de fórmula (X_n)



para el compuesto de fórmula (X) y completando las reacciones como se describe. Serán evidentes para los expertos en la técnica sustituciones similares que serán apropiados para el Esquema 2-6.

5 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros de componentes por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tales como (-)-ácido di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-ácido di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

15 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

20 Un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una diversidad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de los disolventes o los sistemas de disolventes adecuados.

25 La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento, pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas de preparación de compuestos convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto, para las preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden revestirse con sustancias tales como azúcares o revestirse con un protector entérico para modular el sitio de absorción principal. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y para aumentar la solubilidad o conservación pueden añadirse otros principios. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

35 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más de los compuestos de la presente invención, seleccionados como el principio activo, se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de preparación de compuestos convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Cuando las composiciones se preparan en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para las preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso evidentemente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con azúcares o revestirse con un protector entérico mediante técnicas convencionales. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. La

composición farmacéutica del presente documento contendrá, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similar, de desde aproximadamente 50-100 mg y pueden proporcionarse a una dosificación de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10,0 mg/kg/día, preferentemente a una dosificación de desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 mg/kg/día, más preferentemente a una dosificación de desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 mg/kg/día. Sin embargo, las dosificaciones, pueden variar dependiendo de las necesidades de los pacientes, de la gravedad de la afección que va a tratarse y del compuesto que vaya a emplearse. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente estas composiciones están en forma de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol de dosis medida o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para una administración que tenga lugar una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de tipo depósito para inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, con ingredientes convencionales para la formación de comprimidos, tales como, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de formulación previa sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa homogéneamente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de formulación previa sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse, o prepararse de otra manera, para permitir la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y para permitir que el componente interno pase intacto al interior del duodeno o para retrasar la liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos, pueden usarse diversos materiales, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Para el uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos relacionados con los canales de iones, por ejemplo canales de iones potasio, los compuestos de la presente invención, descritos en la misma, también pueden realizarse usando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos, como se define en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 1000 mg, preferentemente entre 1 a 500 mg, más preferentemente, de 10 a 100 mg del compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, agente de suspensión, lubricantes, saporíferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada y liberación sostenida) gránulos y polvos y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día. Además, para la presente invención, los compuestos pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches transdérmicos en la piel bien conocidos por los expertos habituales en esta materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol,

agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de almidón, gomas naturales y sintéticas tales goma arábica, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas se desean en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados, tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábica, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas, que generalmente contienen conservantes adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de administración de tipo liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como vehículos individuales mediante el uso de anticuerpos monoclonales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol o polietilenoóxido- polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para obtener la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos relacionados con los canales de iones, por ejemplo canales de iones potasio.

La dosificación diaria de los productos puede variar a través de un amplio intervalo desde 0,01 a 1.000 mg por ser humano adulto al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente a tratar. Normalmente se proporciona una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente, desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

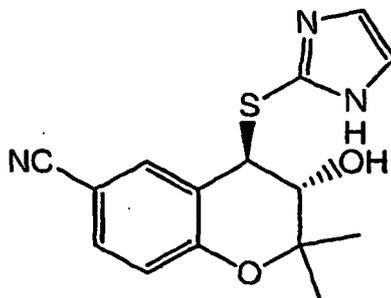
Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza en la preparación, el modo de administración y el avance de la patología. Además, factores asociados con el paciente particular que va a tratarse, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Un experto en la materia reconocerá que estudios, realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, que usan adecuadamente modelos celulares y/o animales conocidos, generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad en un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la materia reconocerá también que, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en el campo clínico y médico, pueden llevarse a cabo estudios clínicos realizados en seres humanos, incluyendo estudios de variación de dosis y eficacia, realizados por primera vez en seres humanos, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen un trastorno dado.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y de ninguna manera pretenden limitar, ni debe considerarse que limitan la invención expuesta en las reivindicaciones que se exponen a continuación de estos.

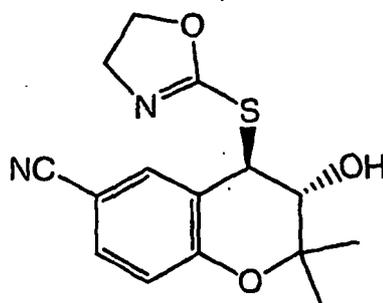
En los siguientes Ejemplos, se enumeran algunos productos de síntesis que se han aislado como un resto. Un experto habitual en la materia entenderá que el término "resto" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

En los siguientes Ejemplos, los compuestos racémicos se identifican como tal en el nombre. Por conveniencia, para mostrar la configuración trans de uno de los enantiómeros del racemato, se dibujan los compuestos racémicos.

Ejemplo de Referencia 1**(3S,4R)-3-Hidroxi-4-(2H-imidazol-2-ilsulfanil)-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 25)**

- 5 Se calentaron (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo (1 mmol), 1,3-dihidro-imidazol-2-tiona (1 mmol) y K_2CO_3 anhidro (1,5 mmol) en DMF (5 ml) a 100 °C durante 4-6 h. El sólido se retiró por filtración y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color amarillo. La separación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN 1H : ($CDCl_3$) δ 9,90 (a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

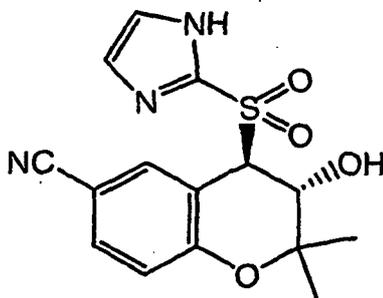
EM (m/z): MH^+ 302.

Ejemplo de Referencia 2**4-(4,5-Dihidro-oxazol-2-ilsulfanil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 68)**

- 15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 3H-oxazol-2-tiona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN 1H : ($CDCl_3$) δ 7,50 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,85-3,50 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 396.

Ejemplo de Referencia 3

(3S,4R)-3-Hidroxi-4-(1H-imidazol-2-sulfonil)-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 71)

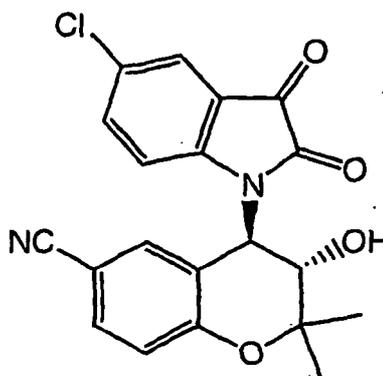
5 Se trató (3S,4R)-3-hidroxi-4-(2H-imidazol-2-ilsulfanil)-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (0,8 mmol) con OXONE (2 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h, el sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, produciendo un material en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (MeOD) δ 8,00 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

EM (m/z): MH⁺ 334

Ejemplo de Referencia 4

15 (3S,4R)-4-5-Cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-indol-1-il)3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 24)

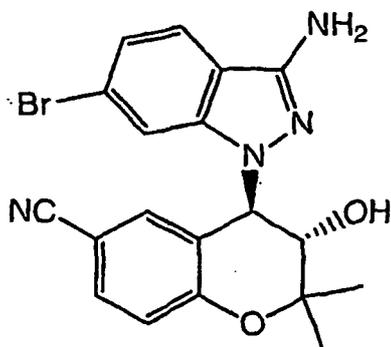


Si siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-1H-indolo-2,3-diona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H: (MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,10(m, 1H), 6,94 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)

EM (m/z): MH₂O⁺+Na⁺ 423.

Ejemplo de Referencia 5

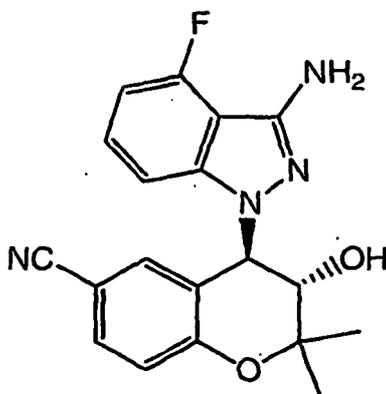
4R-(3-Amino-6-bromo-indazol-1-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 35)

- 5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 6-bromo-1H-indazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (m 3H), 6,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (a, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 414.

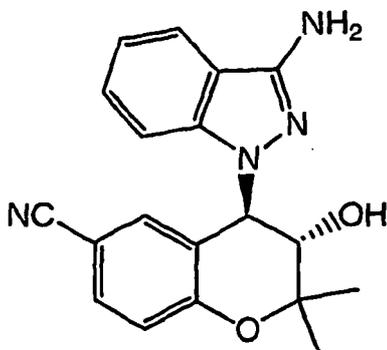
10 Ejemplo de Referencia 6

4R-(3-Amino-4-fluoro-indazol-1-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 36)

- 15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 4-fluoro-1H-indazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,65 (m, 1H), 7,40 (m 1H), 7,25 (m, 1H), 6,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (a, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

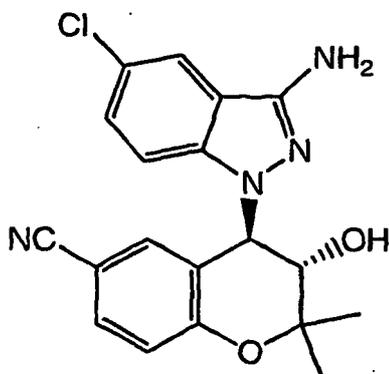
EM (m/z): MH⁺ 353.

Ejemplo de Referencia 7**4R-(3-Amino-indazol-1-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 37)**

5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 1H-indazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (a, 2H), 3,75 (a, 2H), 3,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 335.

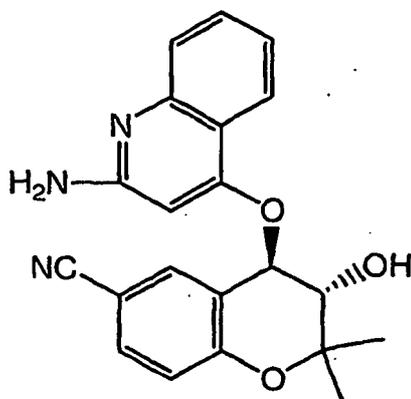
10 Ejemplo de Referencia 8**4R-(3-Amino-5-cloro-indazol-1-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 33)**

15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-1H-indazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,50 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 351

Ejemplo de Referencia 9

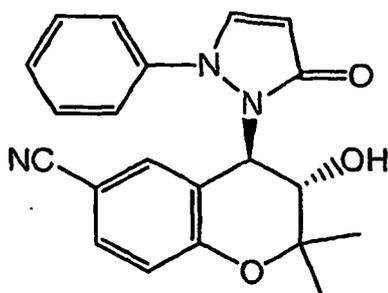
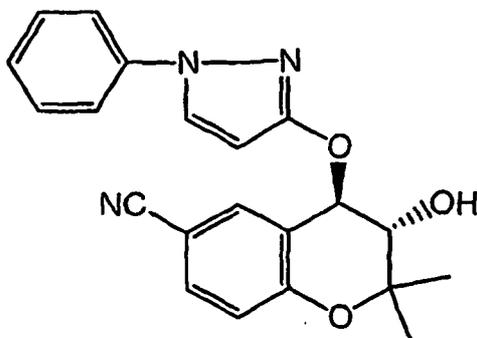
4-(2-Amino-quinolin-4-iloxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 8)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 2-amino-quinolin-4-ol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,05 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,85 (s a, 2H), 4,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 362.

10 Ejemplos de Referencia 10

3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 62)y 3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 58)

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 62:

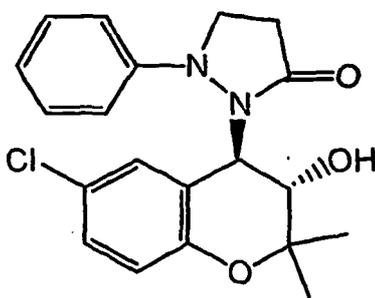
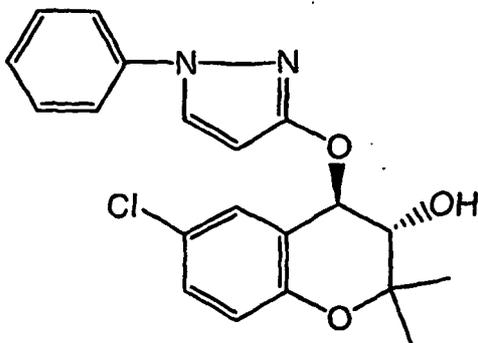
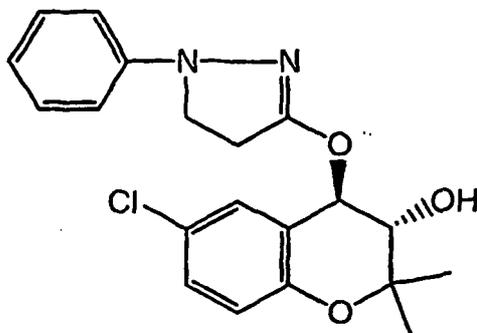
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 362.

5 Compuesto N° 58:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 342.

Ejemplo de Referencia 1110 2-(6-Cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-1-fenil-pirazolidin-3-ona (Compuesto N° 13)y 6-Cloro-2,2-dimetil-4-(1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-croman-3-ol (Compuesto N° 60)y 6-Cloro-2,2-dimetil-4-(1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-iloxi)-croman-3-ol (Compuesto N° 59)

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (±)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-cloruro y 1-fenil-pirazolidin-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 13:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,32-7,05 (m, 7H), 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,80 (c, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 374.

5 Compuesto N° 60:

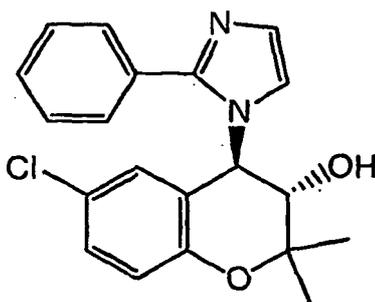
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺372.

Compuesto N° 59:

10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,52 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

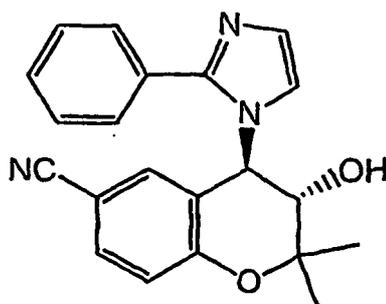
EM (m/z): MH⁺ 374.

Ejemplo de Referencia 1215 **6-Cloro-2-2-dimetil-4-(2-fenil-imidazol-1-il)-croman-3-ol (Compuesto N° 49)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (±)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropana[naftalen-6-cloruro (conocido en la bibliografía) y 2-fenil-1H-imidazol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

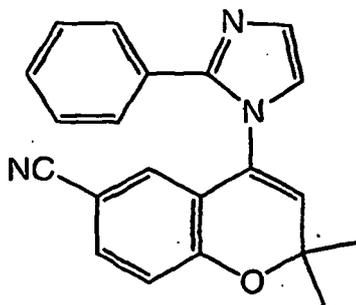
20 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,58 (s,3H), 1,22 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 355.

Ejemplo de Referencia 13**3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(2-fenil-imidazol-1-il)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 47)**

25

y 2,2-Dimetil-4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2H-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 61)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 2-fenil-1H-imidazol como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 47:

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 346.

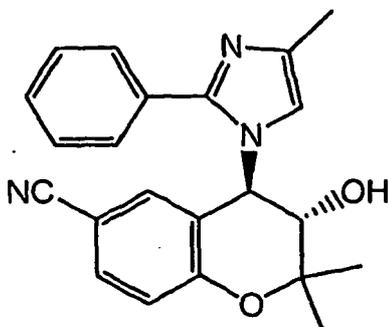
Compuesto N° 61:

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 1,55 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 328.

Ejemplo de Referencia 14

3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(4-metil-2-fenil-imidazol-1-il)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 9)



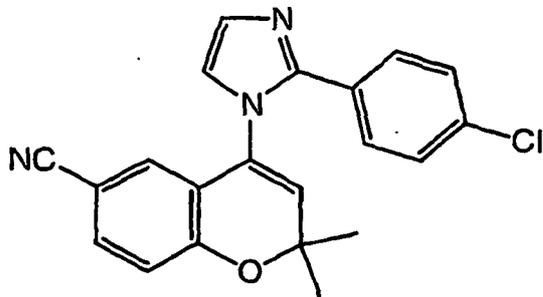
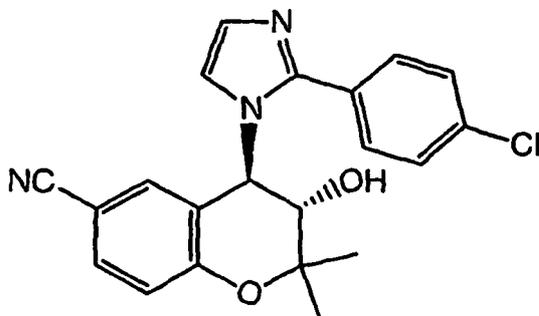
15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 4-metil-2-fenil-1H-imidazol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,72 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,28 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 360.

Ejemplo de Referencia 15

4-[2-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbonitrilo (Compuesto N° 54)**y 4-[2-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 12)**

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 2-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 54:

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,50 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 1,50 (m, 6H)

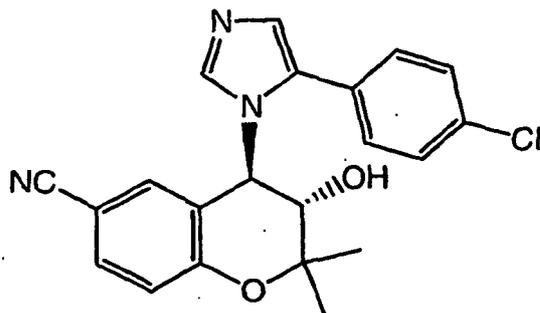
EM (m/z): MH^+ 363

Compuesto N° 12:

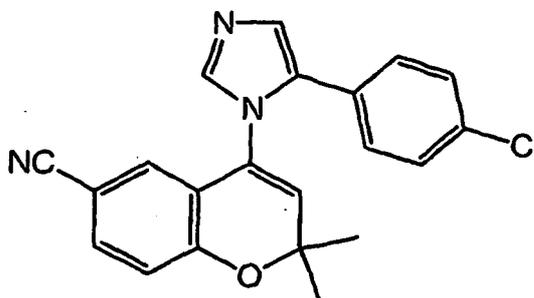
RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,72 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 5,90 (a, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,28 (s, 3H)

15 EM (m/z): MH^+ 381

Ejemplo de Referencia 16

4-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 18)

y 4-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbonitrilo (Compuesto N° 63)



5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto N° 18:

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,70 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 380.

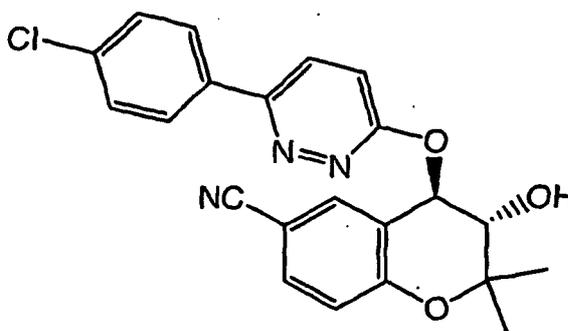
10 **Compuesto N° 63:**

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 1,50 (s, 6H)

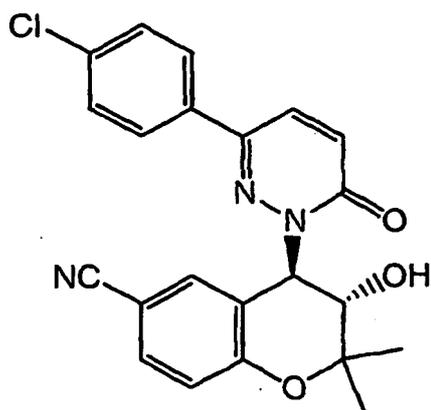
EM (m/z): MH^+ 380.

Ejemplo de Referencia 17

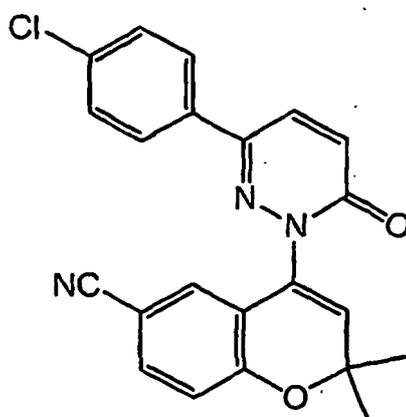
15 **4-[6-(4-Cloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 56)**



y 4-[3-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 14)



y 4-[3-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbonitrilo (Compuesto N° 57)



5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 6-(4-Cloro-fenil)-2H-piridazin-3-ona como materiales de partida, el compuesto del título se prepararon en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 56:

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,30 (a, 1H), 4,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 409.

Compuesto N° 14:

15 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (c = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J = Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

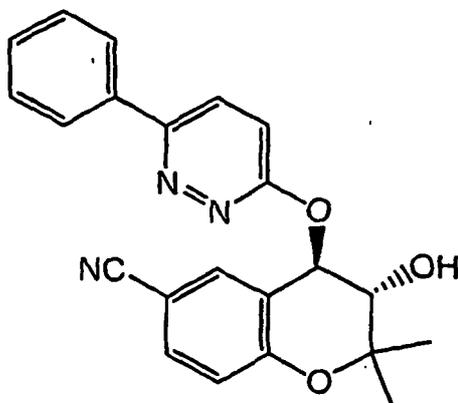
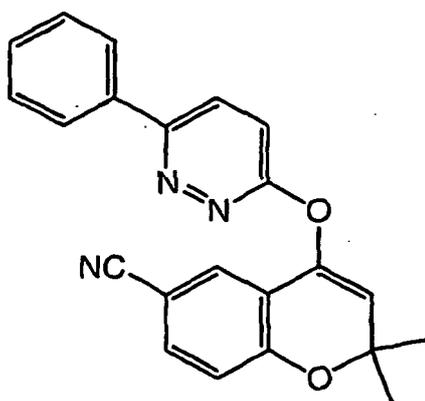
EM (m/z): MH^+ 409.

Compuesto N° 57:

20 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,18 (d, J = Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 1,60 (s, 6H)

EM (m/z): MH^+ 391.

Ejemplo de Referencia 18

3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(6-fenil-piridazin-3-iloxi)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 52)y 2,2-Dimetil-4-(6-fenil-piridazin-3-iloxi)-2H-cromen-6-carbonitrilo (Compuesto N° 53)

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 52:

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

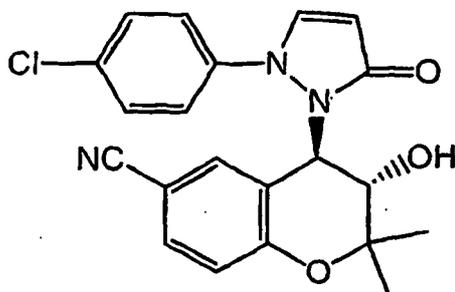
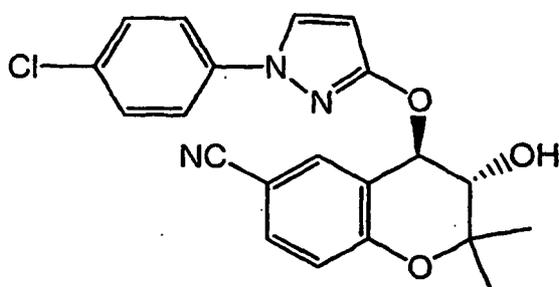
EM (m/z): MH^+ 374.

Compuesto N° 53:

15 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 1,65 (s, 9H)

EM (m/z): MH^+ 356.

Ejemplo de Referencia 19

4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 15)5 y 4-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 55)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (±)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[*a*]naftalen-6-carbonitrilo y 1-(4-cloro-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

10 Compuesto N° 15:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 5,5 Hz), 4,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 397.

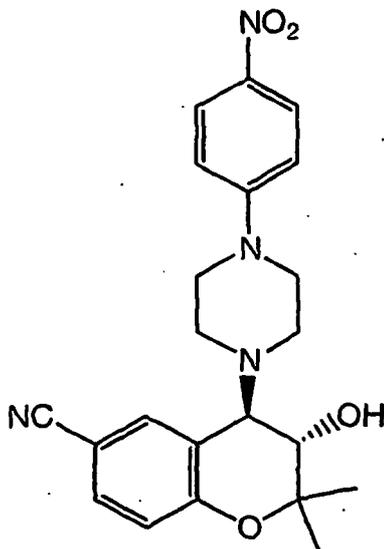
15 Compuesto N° 55:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,11 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 397.

20

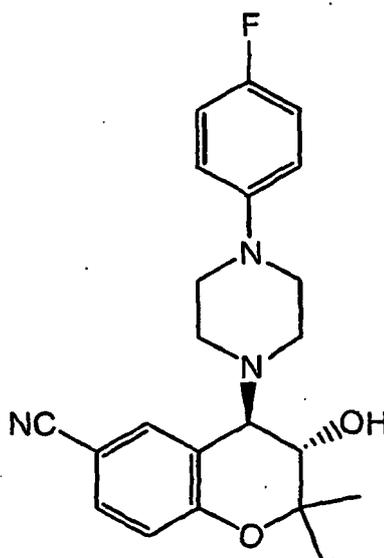
Ejemplos de Referencia 20

3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 51)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 1-(4-nitrofenil)-piperazina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 409.

10 **Ejemplo de Referencia 21****4-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 48)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 1-(4-fluorofenil)-piperazina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

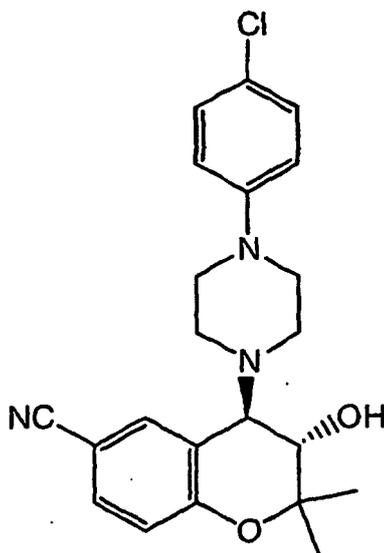
RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 5H), 3,75 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,01 (m,

4H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 382.

Ejemplo de Referencia 22

4-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 50)



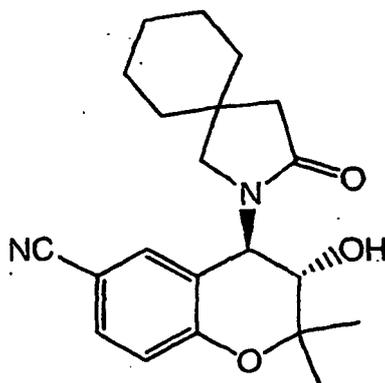
5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 1-(4-cloro-fenil)-piperazina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN 1H : ($CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (m, 3H), 3,75 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) EM (m/z): MH^+ 399.

Ejemplo de Referencia 23

3S-Hidroxi-2,2-dimetil-4R-(3-oxo-2-aza-espiro[4,5]decan-2-il)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 34)

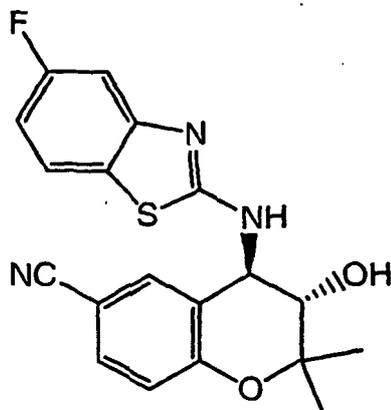


15 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 2-aza-espiro[4,5]decan-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H : ($CDCl_3$) δ 7,45 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 90 Hz, 5,0 Hz, 2H), 2,40 (dd, J = 35 Hz, 15,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (m, 10H), 1,20 (s, 3H)

20 EM (m/z): MH^+ 355

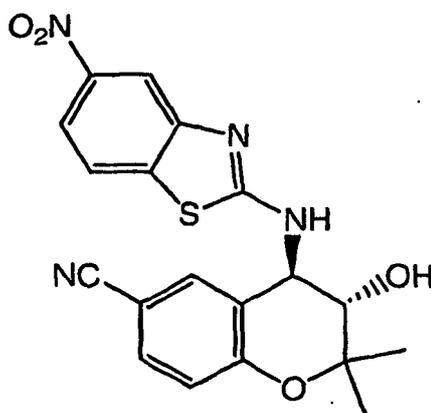
Ejemplo de Referencia 24

4-(5-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 5)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-fluoro-benzotiazol-2-ilamina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,95 (a, 1H), 5,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 370

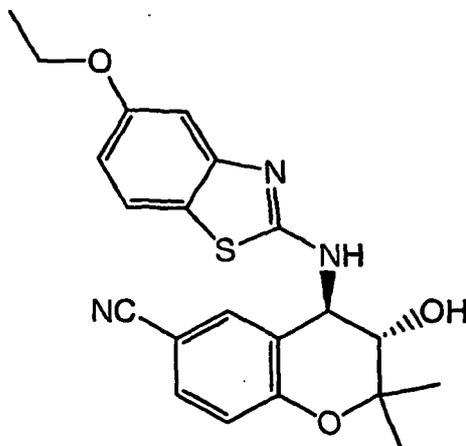
10 **Ejemplo de Referencia 25****3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(5-nitro-benzotiazol-2-ilamino)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 6)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-nitro-benzotiazol-2-ilamina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 397

Ejemplo de Referencia 26

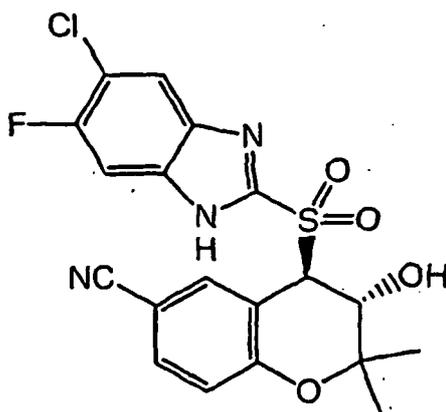
4-(5-Etoxi-benzotiazol-2-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 4)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-etoxibenzotiazol-2-ilamina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 396

10 Ejemplo de Referencia 27

4R-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-sulfonil)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 72)

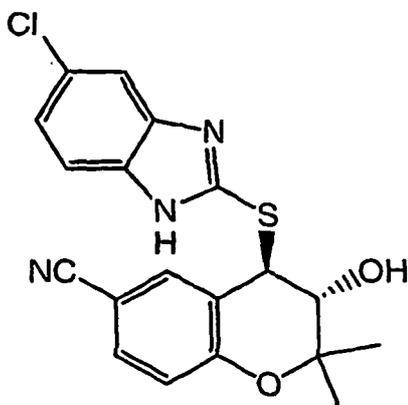
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-tiol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 10,40 (a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 1,60 (s, 6H)

EM (m/z): MH^+ 396

20

Ejemplo de Referencia 28

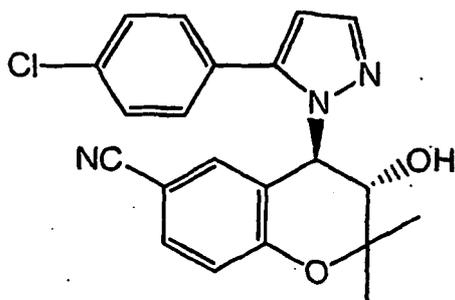
(3S,4R)-4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-ilsulfanil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 29)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S, S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[*a*]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-1H-benzoimidazol-2-tiol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 10,50 (a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 1,60 (s, 6H)

- 10 EM (m/z): MH⁺ 396

Ejemplo de Referencia 29

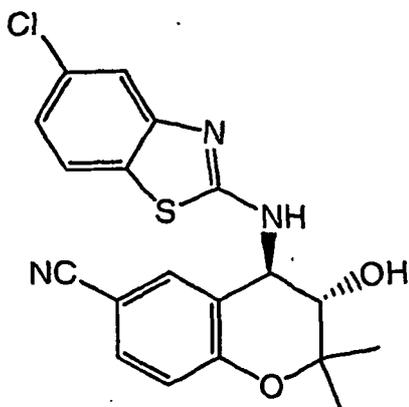
4R-[5-(4-Cloro-fenil)-pirazol-1-il]-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 10)

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (3S,4R)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[*a*]naftalen-6-carbonitrilo y 5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 380

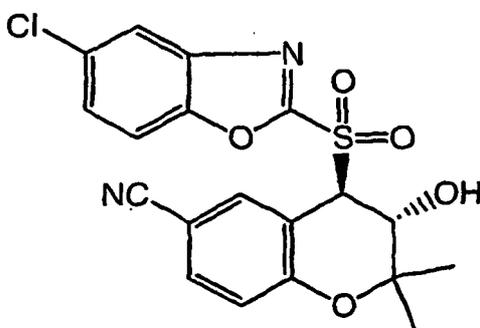
- 20

Ejemplo de Referencia 30**4-(5-Cloro-benzotiazol-2-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 1)**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-benzotiazol-2-ilamina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,75 (a, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 386.

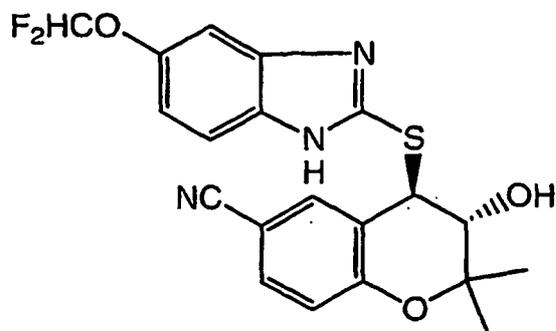
10 Ejemplo de Referencia 31**4-(5-Cloro-benzooxazol-2-sulfonil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 17)**

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-benzooxazol-2-tiol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 420.

Ejemplo de Referencia 32

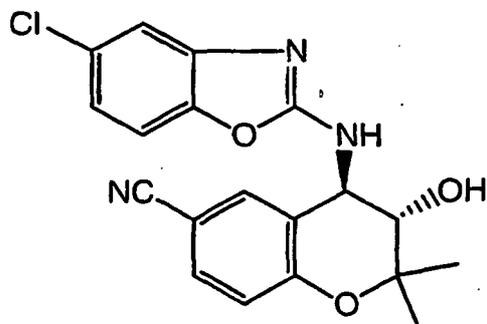
4-(5-Difluorometoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 16)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[naftalen-6-carbonitrilo] y 5-difluorometoxi-1H-benzimidazol-2-tiol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 11,1 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

- 10 EM (m/z): MH^+ 418.

Ejemplo de Referencia 33

4-(5-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 2)

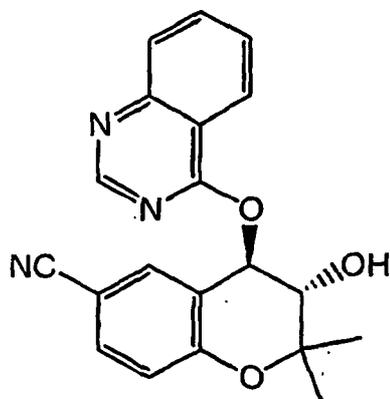
- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[naftalen-6-carbonitrilo] y 5-cloro-benzooxazol-2-ilamina como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,92 (d, = 7,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 372.

- 20

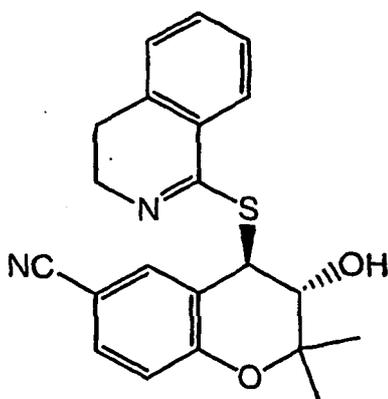
Ejemplo de Referencia 34

(3S,4R)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(quinazolin-4-iloxi)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 40)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y quinazolin-4-ol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98-7,45 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 348.

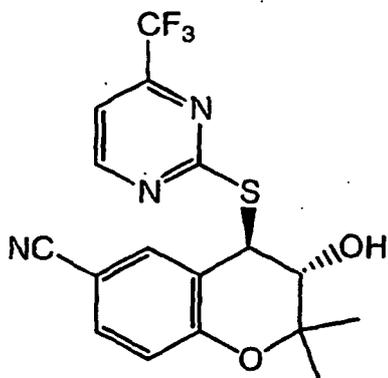
10 **Ejemplo de Referencia 35****4R-(3,4-Dihidro-isoquinolin-1-ilsulfanil)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 42)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 3,4-dihidro-2H-isoquinolina-1-tiona como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,15 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 365.

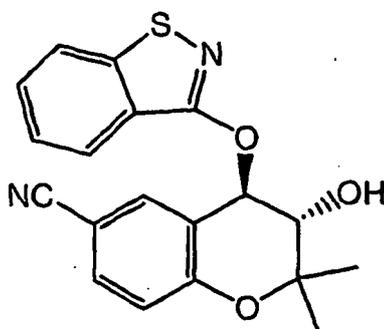
Ejemplo de Referencia 36

3S-Hidroxi-2,2-dimetil-4R-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilsulfanil)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 43)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 4-trifluorometil-pirimidina-2-tiol como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,7 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 382.

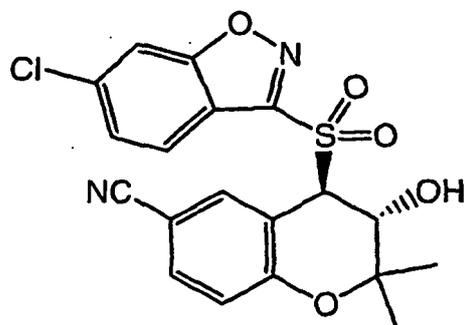
10 **Ejemplo de Referencia 37****4-(Benzo[d]isotiazol-3-iloxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 20)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (±)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y benzo[d]isotiazol-3-ona como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,46 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 353.

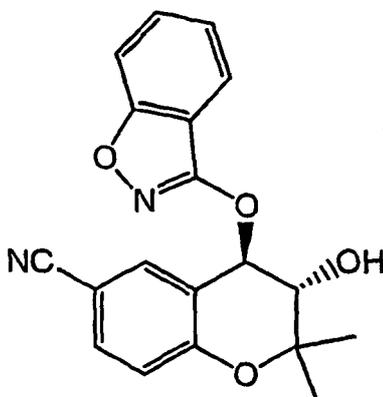
20

Ejemplo de Referencia 38**4-(6-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-sulfonil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 19)**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (±)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-tiona como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,50 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 420.

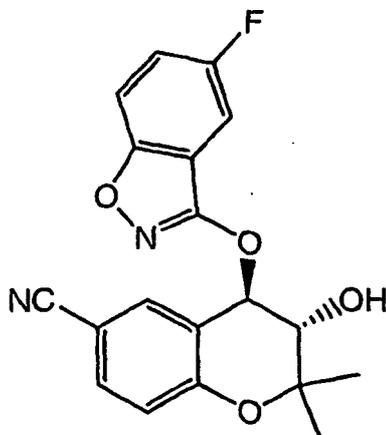
10 **Ejemplo de Referencia 39****(3S,4R)-4-(Benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 23)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,65-7,48 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 337

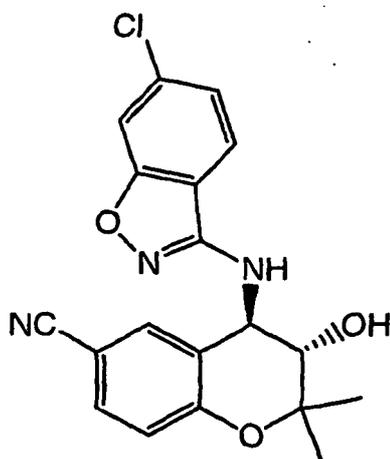
Ejemplo de Referencia 40

(3S,4R)-4-(5-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 70)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,10 (a, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 379.

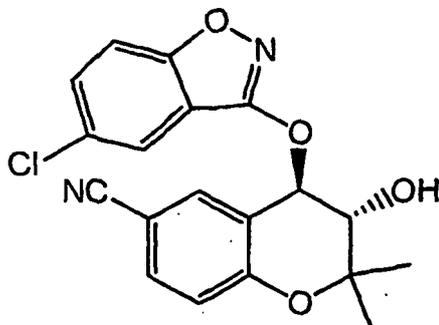
10 **Ejemplo de Referencia 41****(3S,4R)-4-(6-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 67)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina (preparada mediante un procedimiento conocido en la bibliografía) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 370

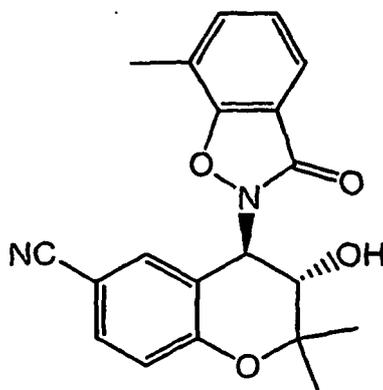
Ejemplo de Referencia 42

(3S,4R)-4-(5-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 38)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopro[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona (preparada mediante un procedimiento conocido en la bibliografía) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MNa⁺ 393

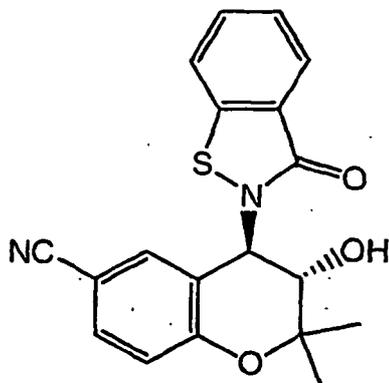
10 **Ejemplo de Referencia 43****3S-Hidroxi-2,2-dimetil-4R-(7-metil-3-oxo-3H-benzodisoxazol-2-il)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 32)**

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopro[a]naftalen-6-carbonitrilo y 7-metil-benzo[d]isoxazol-3-ona (preparada mediante un procedimiento conocido en la bibliografía) como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 351

Ejemplo de Referencia 44

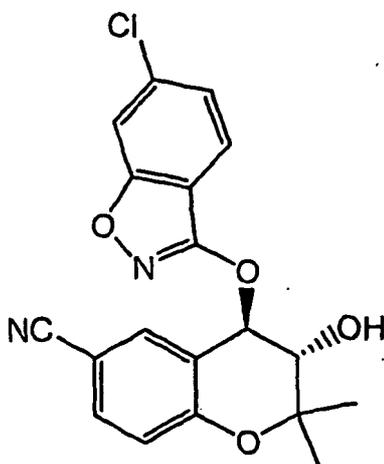
2-(6-Cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4R-il)-benzo[d]isotiazol-3S-ona (Compuesto N° 30)

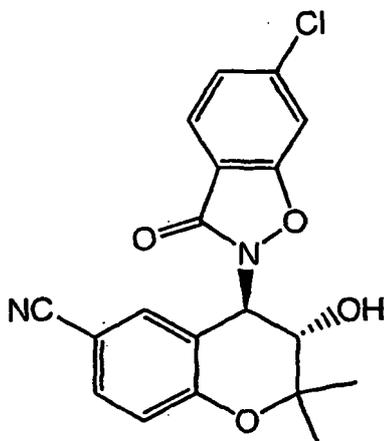
- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y benzo[d]isotiazol-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,90 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 351

10 Ejemplo de Referencia 45

4R-(6-Cloro-3-oxo-3H-benzo[d]isoxazol-2-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 22)**y 4R-(6-Cloro-3-oxo-3H-benzo[d]isoxazol-2-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 117)**



Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona (preparada mediante un procedimiento conocido en la bibliografía) como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 33:

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 371.

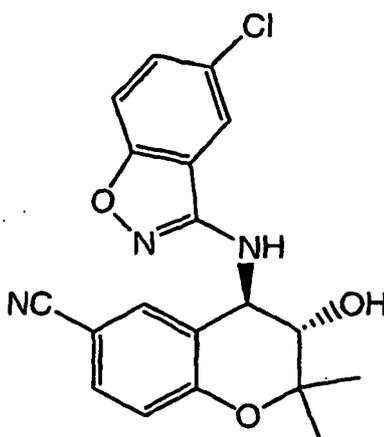
Compuesto N° 117:

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,20 (a, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 371.

Ejemplo de Referencia 46

(3S,4R)-4-(5-Cloro-benzod[isoxazol-3-ilamino]-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 39)



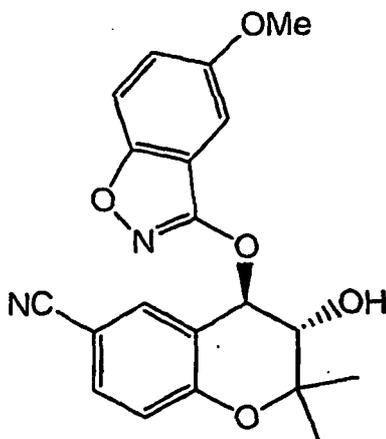
15

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 370

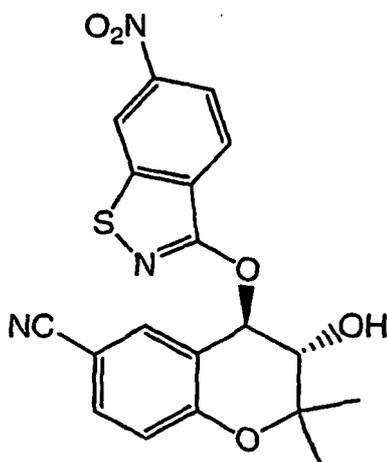
Ejemplo de Referencia 47

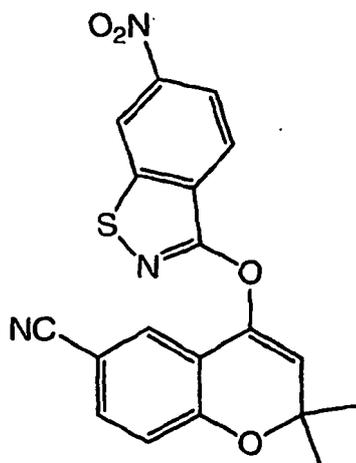
(3S,4R)-3-Hidroxi-4-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 44)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 385

10 **Ejemplo de Referencia 48****3S-Hidroxi-2,2-dimetil-4R-(6-nitro-benzo[d]isotiazol-3-iloxi)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 41)****y (3S,4R)-2,2-Dimetil-R-(6-nitro-benzo[d]isotiazol-3-iloxi)-2H-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 69)**



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[naftalen]-6-carbonitrilo y 6-nitro-benzo[d]isotiazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 41:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 9,95 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 398.

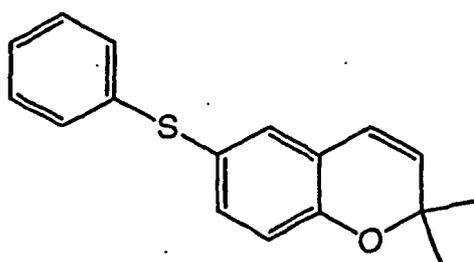
Compuesto N° 69:

10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 380.

Ejemplo de Referencia 49

2,2-Dimetil-6-fenilsulfanil-2H-cromeno



15

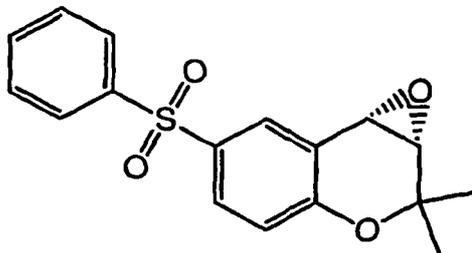
Se trató gota a gota 6-bromo-2,2-dimetil-2H-cromeno (10 mmol) en THF (20 ml) con n-butil litio (15 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió gota a gota disulfuro de benceno (10 mmol) en THF (10 ml) en la reacción durante aproximadamente 15 min. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, produciendo el material en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

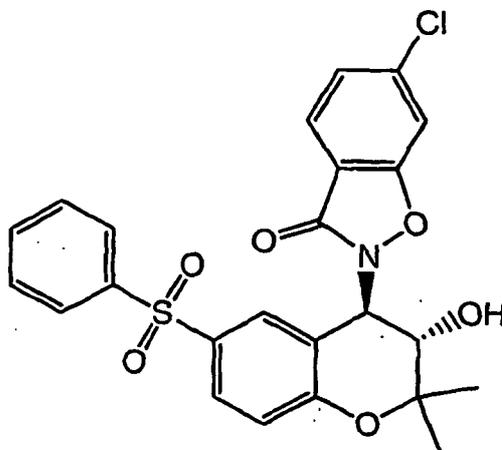
25 EM (m/z): MH⁺ 317

Ejemplo de Referencia 50

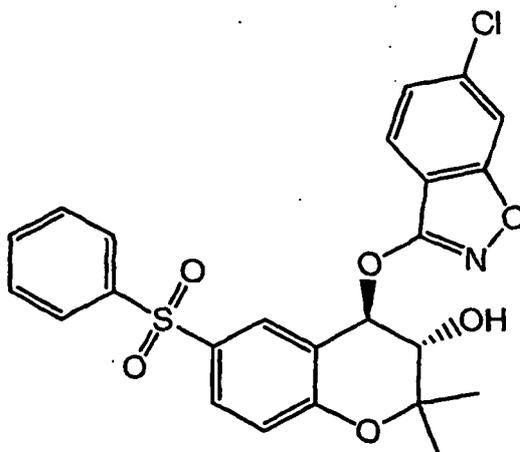
(S,S)-6-Bencenosulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[naftaleno

- 5 Se añadió 2,2-dimetil-6-fenilsulfanil-2H-cromeno (preparado como en el Ejemplo 49) (2,0 g, 7,5 mmol) y el catalizador de Jacobson "S,S" en diclorometano (5 ml) por decoloración (pH = 11-12, ajustado con NaOH/NaH₂PO₄) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 4 h y después se inactivó con NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró, produciendo un producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Hexanos:acetato de etilo: 1:2, F_r = 0,5), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 51

2-(6-Bencenosulfonil-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-6-cloro-4R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto 78)

- 15 y 6-Bencenosulfonil-4R-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 77) (no según la invención)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-bencenosulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 78:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (m, 3H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 485.

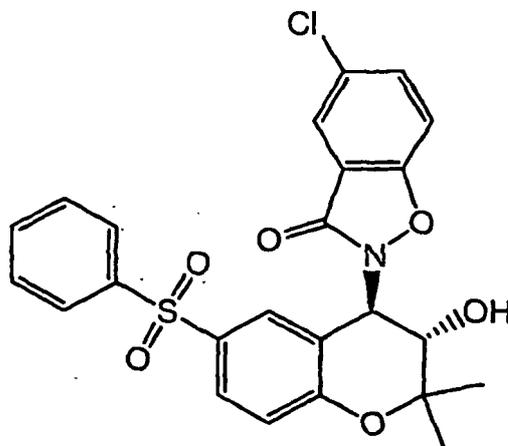
Compuesto N° 77:

10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

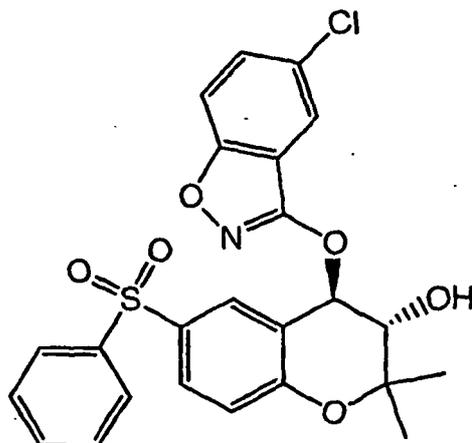
EM (m/z): MH⁺ 486.

Ejemplo 52

15 2-(6-Bencenosulfonil-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-5-cloro-4R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto N° 76)



y (3S,4R)-6-Bencenosulfonil-4R-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 75) (no según la invención)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-benzenosulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 76:

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,75 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 5H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 485.

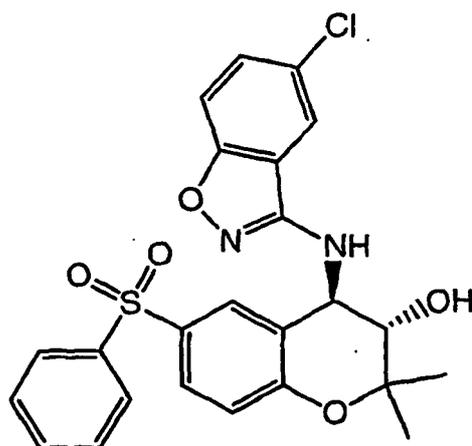
Compuesto N° 75:

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55-7,40 (m, 6H), 6,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 486.

Ejemplo de Referencia 53

6-Benzenosulfonil-4R-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 74)



15

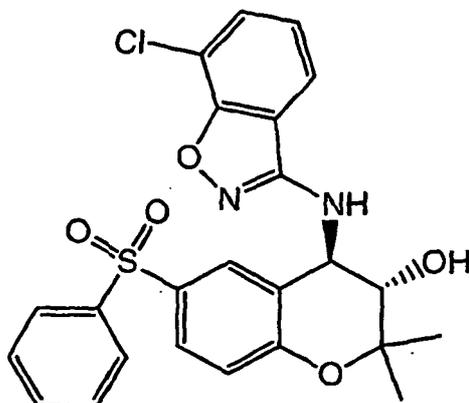
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-benzenosulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,30 (m, 5H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 485.

Ejemplo de Referencia 54

(3S,4R)-6-Bencenosulfonil-4R-(7-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 87)



5

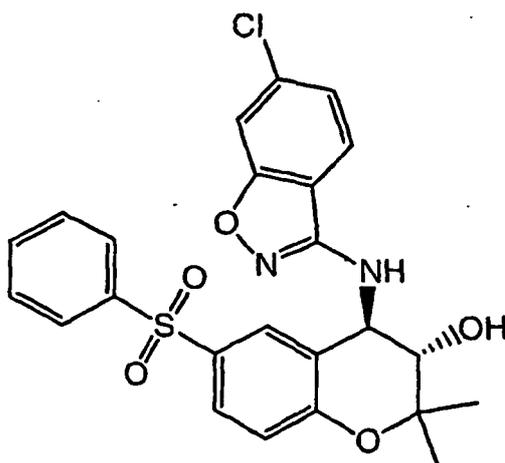
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-bencenosulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 7-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 485.

Ejemplo de Referencia 55

(3S,4R)-6-Bencenosulfonil-4R-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 73)



15

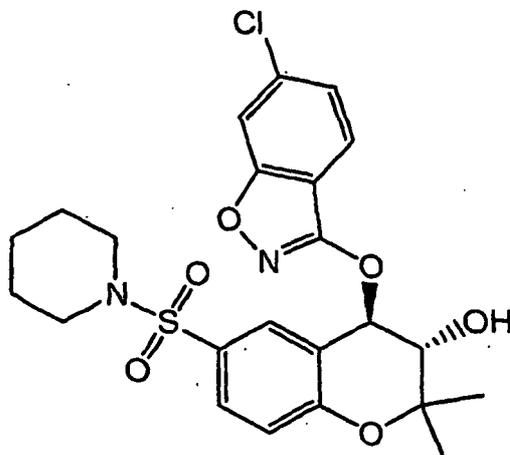
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-bencenosulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

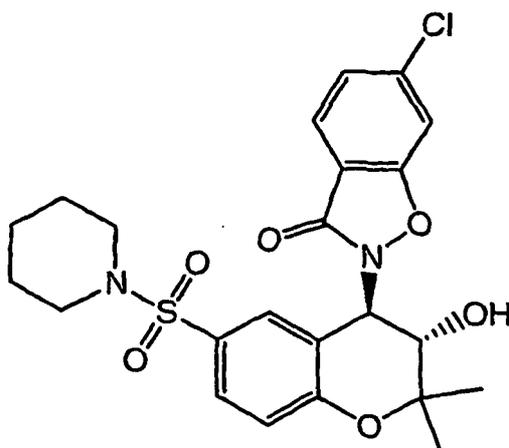
EM (m/z): MH⁺ 485.

Ejemplo 56

4R-(6-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-2,2-dimetil-6-(piperidina-1-sulfonil)-croman-3S-ol (Compuesto N° 83) (no según la presente invención)



5 y 6-Cloro-2-[3S-hidroxi-2,2-dimetil-6-(piridin-1-sulfonil)-croman-4-il]-R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto N° 84)



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-piperidinilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno (compuesto conocido en la bibliografía) y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 83:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,90 (t, J = 2,5 Hz, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 3H)

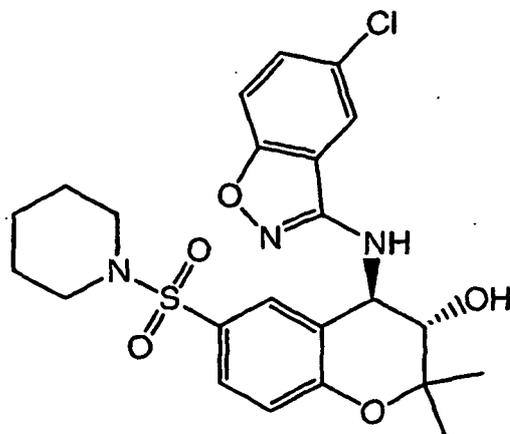
15 EM (m/z): MNa+ 515.

Compuesto N° 84:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 1,5 Hz; 4H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,35 (s, 3H)

20 EM (m/z): MNa+ 515.

Ejemplo de Referencia 57

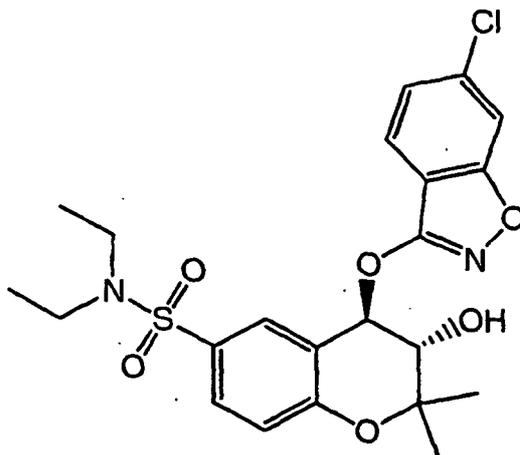
4R-(5-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-2,2-dimetil-6-(piperidina-1-sulfonil)-croman-3S-ol (Compuesto N° 88)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-piperidinilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 2H), 6,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,80 (t, J = 1,5 Hz, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,35 (m, 6H)

EM (m/z): MH⁺ 492

10 Ejemplo de Referencia 58

Dietilamida del ácido 4R-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-sulfónico (Compuesto N° 79)

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-dietilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno (compuesto conocido en la bibliografía) y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

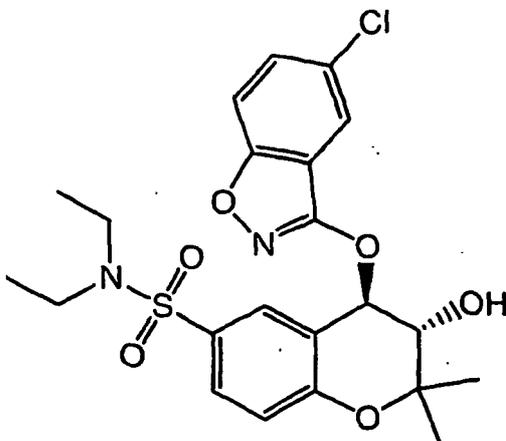
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,20 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,10 (t, J = 4,5 Hz, 6H)

EM (m/z): MH⁺ 481.

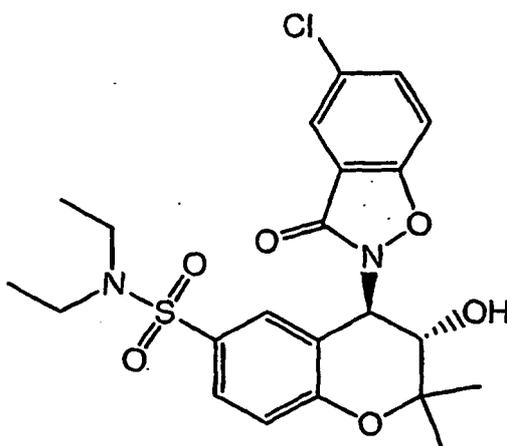
20

Ejemplo 59

Dietilamida del ácido 4R-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-sulfónico (Compuesto N° 85) (no según la presente invención)



5 y Dietilamida del ácido 4R-(5-cloro-3-oxo-3H-benzo[d]isoxazol-2-il)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-sulfónico (Compuesto N° 86)



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-dietilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxacyclopropa[naftaleno] y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 85:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,20 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,10 (t, J = 4,5 Hz, 6H)

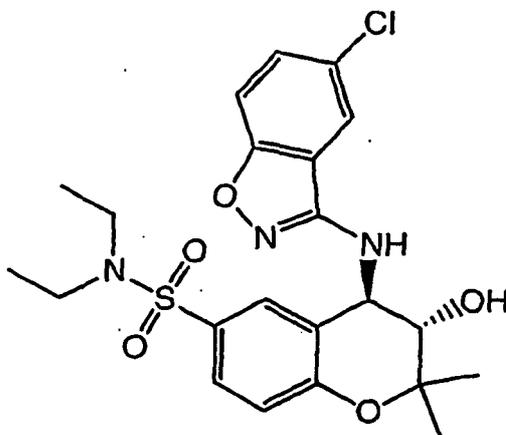
15 EM (m/z): MH⁺ 481.

Compuesto N° 86:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,00 (t, J = 4,5 Hz, 6H)

20 EM (m/z): MH⁺ 481.

Ejemplo de Referencia 60

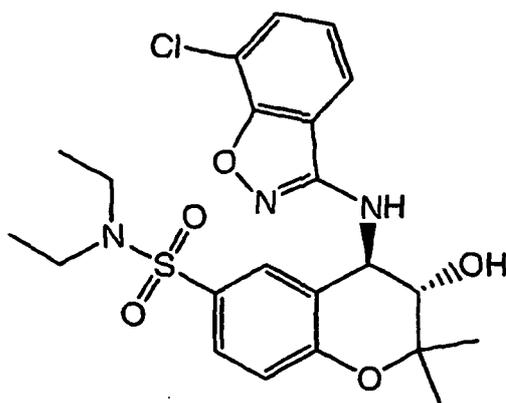
Dietilamida del ácido 4R-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-sulfónico (Compuesto N° 80)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando 6-dietilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[*a*]naftaleno y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 6,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,10 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (t, J = 4,5 Hz, 6H)

- 10 EM (m/z): MH⁺ 480

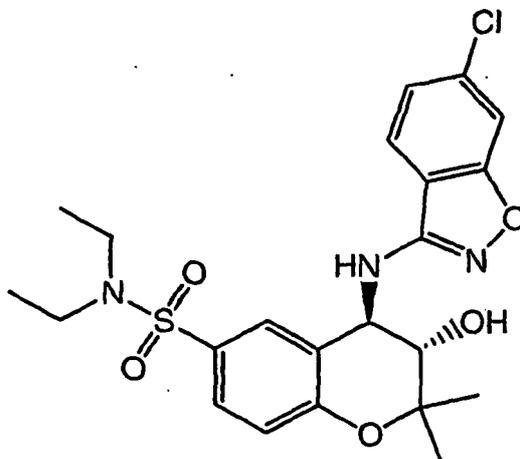
Ejemplo de Referencia 61

Dietilamida del ácido 4R-(7-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-sulfónico (Compuesto N° 82)

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-dietilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[*a*]naftaleno y 7-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,60 (a, 1H), 3,05 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,00 (t, J = 4,5 Hz, 6H)

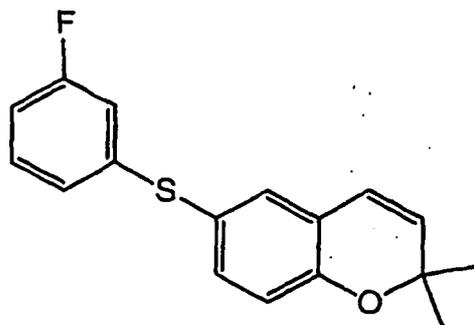
- 20 EM (m/z): MH⁺ 480

Ejemplo de Referencia 62**Dietilamida del ácido 4R-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-sulfónico (Compuesto N° 81)**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-dietilsulfonil-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftaleno y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) 8 7,80 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 6,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,10 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (t, J = 4,5 Hz, 6H)

- 10 EM (m/z): MH⁺ 480

Ejemplo de Referencia 63**6-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-2,2-dimetil-2H-cromeno**

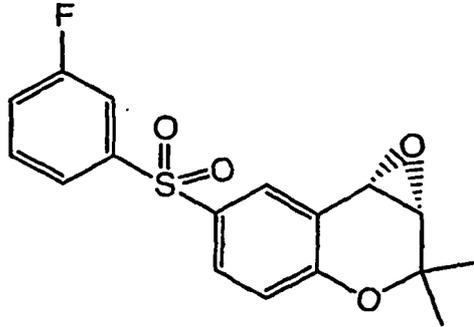
- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, usando bis(3-fluoro-benceno)-sulfuro como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 335

Ejemplo de Referencia 64

(S,S)-6-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftaleno



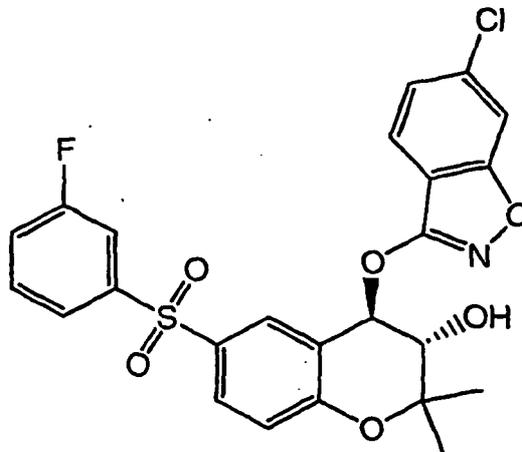
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando 6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (preparó como en el Ejemplo 64) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

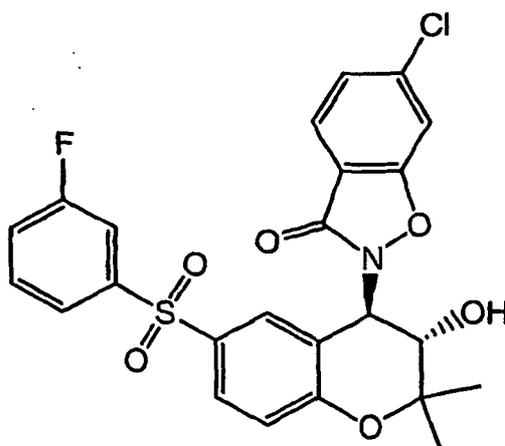
EM (m/z): MH⁺ 335.

Ejemplo 65

10 4R-(6-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 99) (no según la presente invención)



y 4R-6-Cloro-2-[6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto N° 100)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-(m-fluorobencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[naftaleno] y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 99:

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 504.

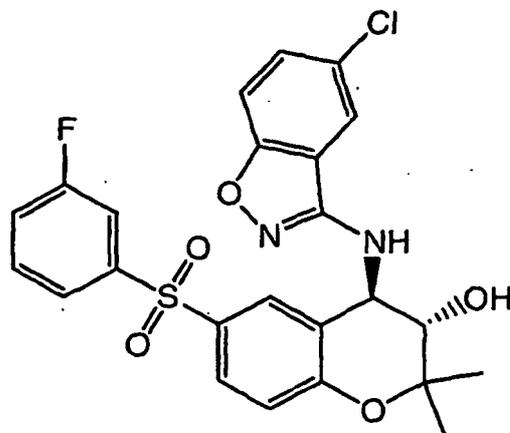
10 Compuesto N° 100:

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 504.

Ejemplo de Referencia 66

15 4R-(5-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 103)



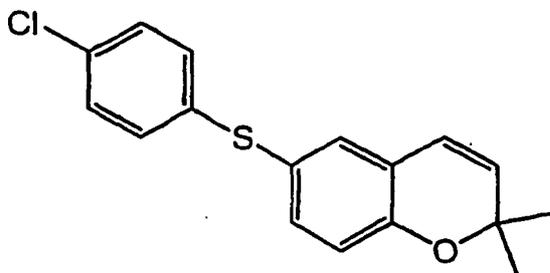
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-(m-fluorobencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[naftaleno] y 4-(2-cloro-propenil)-isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,60-7,20 (m, 9H), 6,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,20 (a, 1H), 3,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 503.

Ejemplo de Referencia 67

6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-2,2-dimetil-2H-cromeno

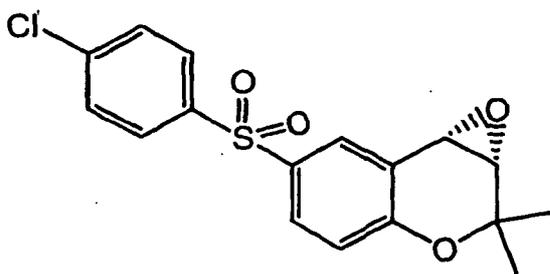


- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, usando sulfuro de bis(4-cloro-fenilo) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM (m/z): MH⁺ 304.

Ejemplo de Referencia 68

(S,S)-6-(4-cloro-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftaleno



10

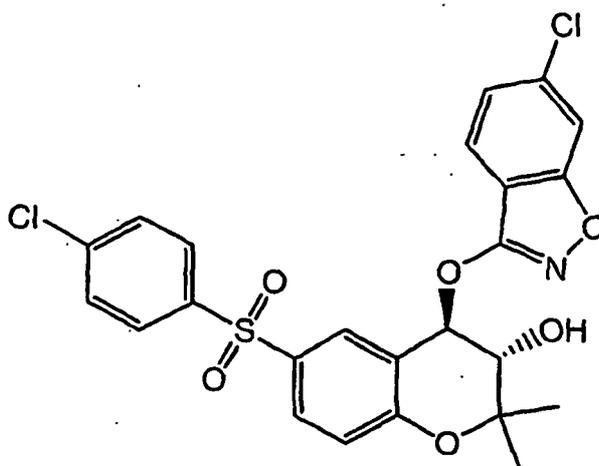
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando 6-(4-cloro-fenilsulfanil)-2,2-dimetil-2H-cromeno como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

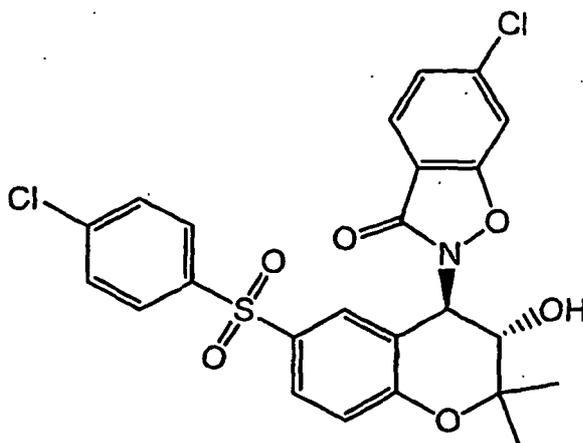
15 EM (m/z): MH⁺ 351

Ejemplo 69

6-(4-Cloro-bencenosulfonil)-4R-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 101) (no según la presente invención)



y 6-Cloro-2-[6-(4-cloro-bencenosulfonil)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-R-benzo[d]isoxazol-3-ona
(Compuesto N° 102)



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-(p-clorobencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftaleno y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto N° 101:

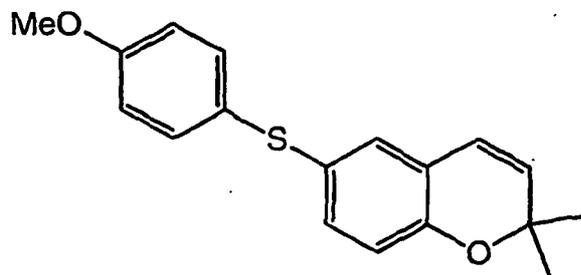
10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 521.

Compuesto N° 102:

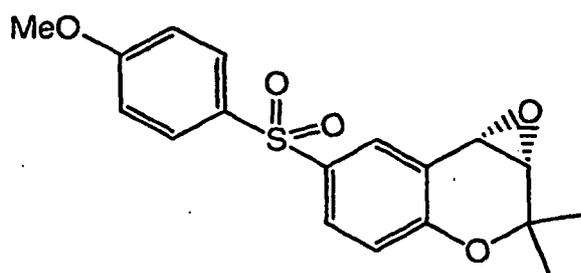
15 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,70 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 504.

Ejemplo de Referencia 70**6-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-2,2-dimetil-2H-cromeno**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, usando sulfuro de bis(4-metoxi-fenilo) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM (m/z): MH^+ 299.

Ejemplo de Referencia 71**(S,S)-6-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[*a*]naftaleno**

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando 6-(4-metoxi-fenilsulfanil)-2,2-dimetil-2H-cromeno como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

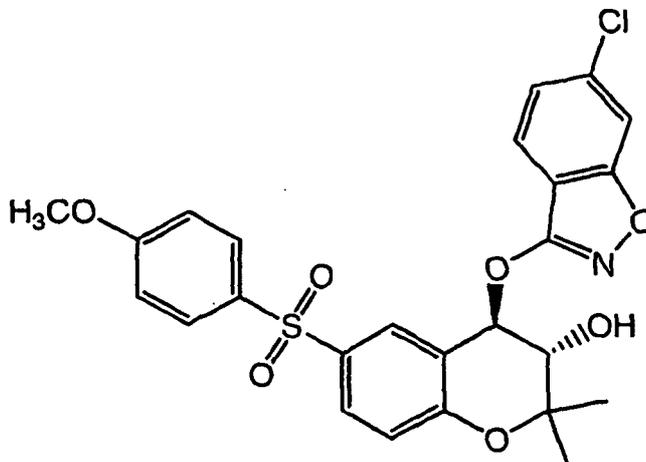
RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 347

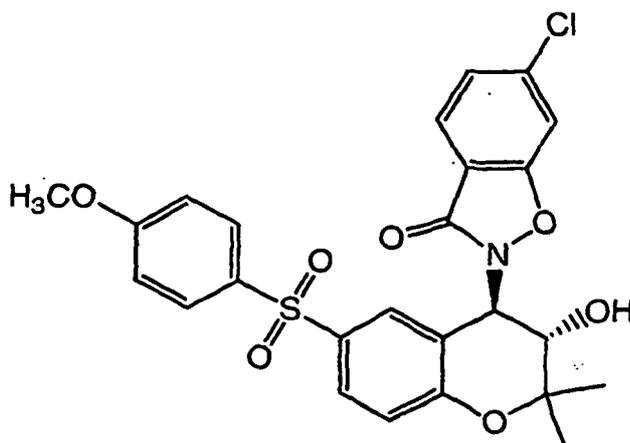
15

Ejemplo 72

4R-(6-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-6-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 97) (no según la presente invención)



5 **y 6-Cloro-2-[3S-hidroxi-6-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-croman-4-il]-4R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto N° 98)**



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-(p-metoxibencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftaleno y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 97:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 5,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

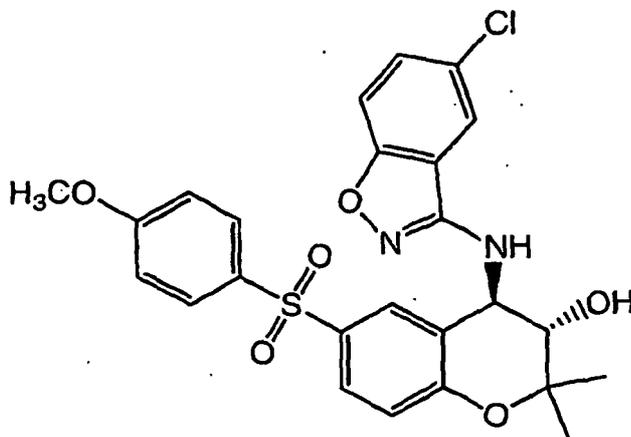
EM (m/z): MH⁺ 516.

15 **Compuesto N° 98:**

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,70 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 516.

Ejemplo de Referencia 73

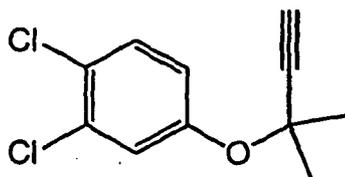
4R-(5-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-6-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 104)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-6-(p-clorobencenosulfonil)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[a]naftaleno y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

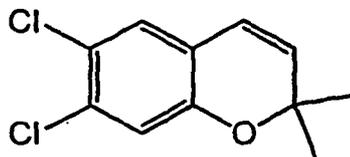
EM (m/z): MH⁺ 515.

Ejemplo de Referencia 74

1,2-Dicloro-4-(1,1-dimetil-prop-2-inoxi)-benceno

- 15 Se trató 2-metil-but-3-in-2-ol (1,68 g, 20 mmol) en acetonitrilo (10 ml) con DBU (20 mmol) y anhídrido trifluoroacético (20 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y después se transfirió a la solución de 3,4-diclorofenol en acetonitrilo (15 ml) con DBU (22 mmol) y CuCl₂·H₂O (10 mg) a la misma temperatura durante un periodo de aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con H₂O. Se añadió acetato de etilo para extraer dos veces el producto. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 1,62(s, 6H).

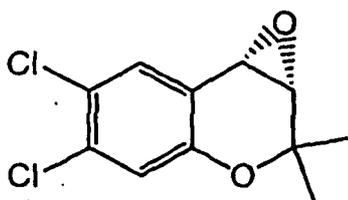
Ejemplo de Referencia 75**6,7-Dicloro-2,2-dimetil-2H-cromeno**

- 5 Se calentó 6,7-dicloro-2,2-dimetil-2H-cromeno (4,0 g, 17,5 mmol) en N,N-dietilanilina (DEA, 30 ml) a 180 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con H₂O. Se añadió acetato de etilo para extraer dos veces el producto. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 1,62(s, 6H).

Ejemplo de Referencia 76

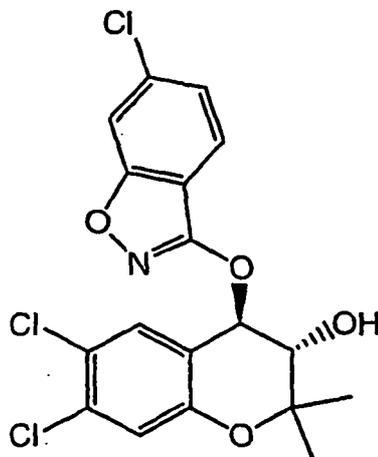
- 10 **(S,S)-5,6-Dicloro-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[*a*]naftaleno**

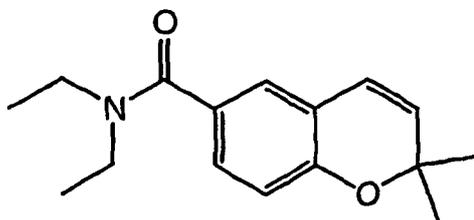


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando 6,7-dicloro-2,2-dimetil-2H-cromeno como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,30 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

- 15 EM (m/z): MH⁺ 244.

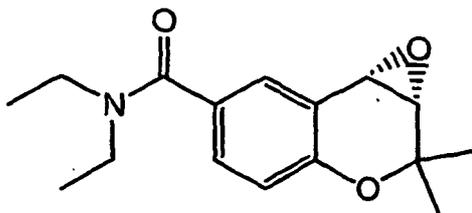
Ejemplo de Referencia 77**6,7-Dicloro-4R-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-2,2-dimetil-croman-3S-ol (Compuesto N° 93)****y 6-Cloro-2-(6,7-dicloro-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto N° 94)**

Ejemplo de Referencia 79**Dietilamida del ácido 2,2-dimetil-2H-cromen-6-carboxílico**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, usando 6-bromo-2,2-dimetil-2H-cromeno como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,10 (m, H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,15 (m, 6H)

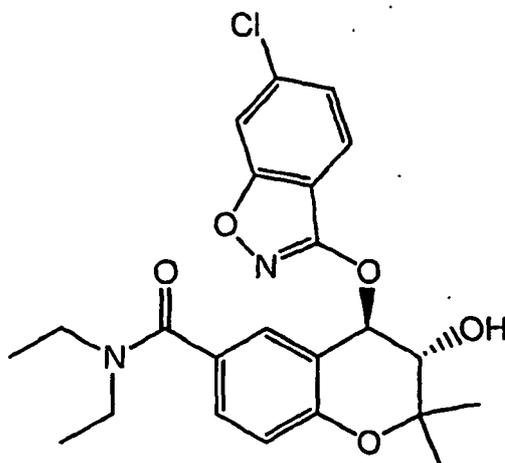
EM (m/z): MH⁺ 260

Ejemplo de Referencia 8010 **Dietilamida del ácido (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[*a*]naftalen-6-carboxílico**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando dietilamida del ácido 2,2-dimetil-2H-cromen-6-carboxílico (Ejemplo 79) como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (m, 6H)

EM (m/z): MH₂O⁺ 294

Ejemplo de Referencia 81**Dietilamida del ácido 4R-(6-cloro-benzo[*d*]isoxazol-3-iloxi)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carboxílico (Compuesto N° 90)**

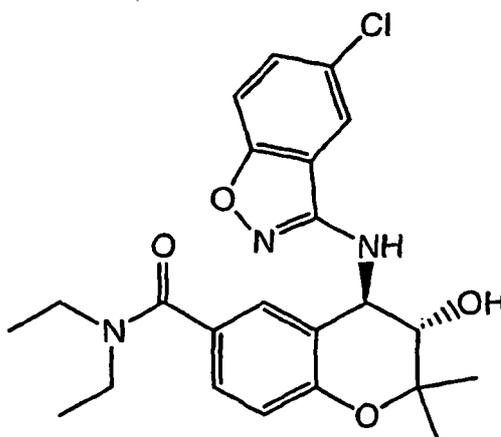
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando dietilamida del ácido (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[*a*]naftalen-6-carboxílico y 6-cloro-benzo[*d*]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,55 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (m, 6H)

EM (m/z): MH⁺ 446.

Ejemplo de Referencia 82

Dietilamida del ácido 4R-(5-Cloro-benzo[*d*]isoxazol-3-ilamino)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carboxílico (Compuesto N° 89)



10

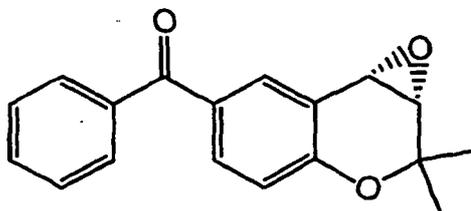
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando dietilamida del ácido (S,S)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[*a*]naftalen-6-carboxílico y 5-cloro-benzo[*d*]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,40 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,60-3,30 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (m, 6H)

EM (m/z): MH⁺ 444.

Ejemplo de Referencia 83

(S,S)-(2,2-Dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[*a*]naftalen-6-il)-fenil-metanona



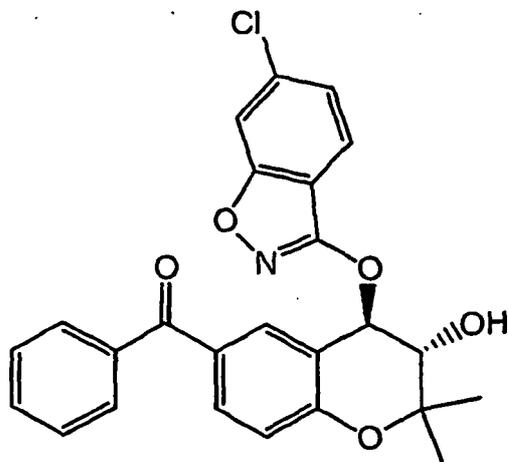
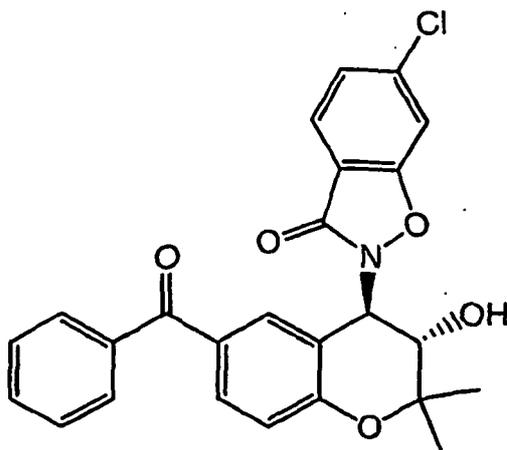
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando (2,2-dimetil-2H-croman-6-il)-fenil-metanona como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,60 (m, 6H)

EM (m/z): MH⁺ 299

25

Ejemplo de Referencia 84

4R-(6-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-il]-fenil-metanona (Compuesto N° 95)y 2-(6-Benzoil-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-6-cloro-4R-benzo[d]isoxazol-3-ona (Compuesto N° 96)

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-(2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[a]naftalen-6-il)-fenil-metanona y 6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 95:

10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,30 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 450.

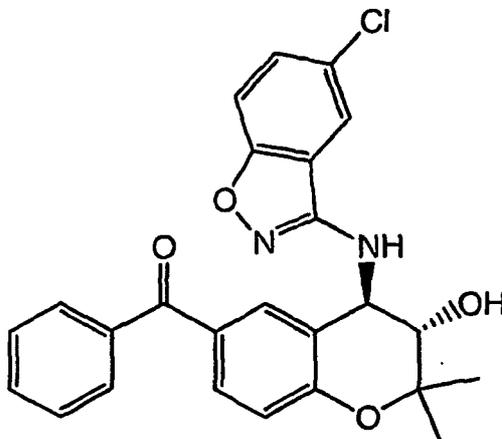
Compuesto N° 96:

15 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,80 (a, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 450.

Ejemplo de Referencia 85

[4R-(5-Cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-3S-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-il]-fenil-metanona (Compuesto N° 92)



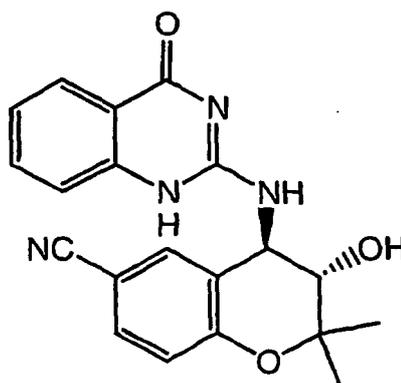
- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-(2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxaciclopropa[*a*]naftalen-6-il)-fenil-metanona y 5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,20 (a, 1H), 3,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

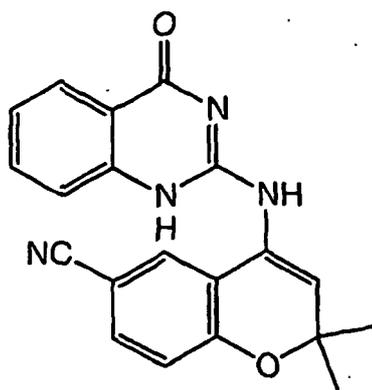
- 10 EM (m/z): MH⁺ 449.

Ejemplo de Referencia 86

3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin)-2-ilamino)-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 118)



y 2,2-Dimetil-4-(4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-ilamino)-2H-cromen-6-carbonitrilo (Compuesto N° 46)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando 2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-carbonitrilo y 2-amino-1H-quinazolin-4-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

5 Compuesto N° 118:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 6,95-7,85 (m, 7H), 5,20 (s, a, 1H), 5,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H)

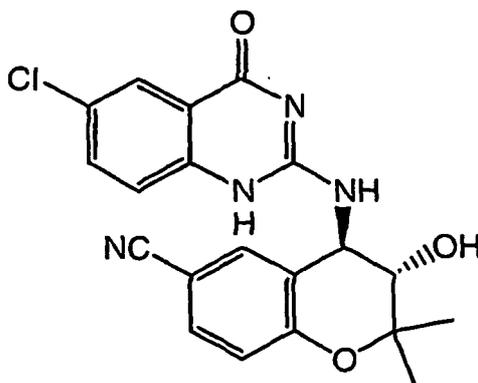
EM (m/z): MH⁺ 363.

Compuesto N° 46:

10 EM (m/z): MH⁺345.

Ejemplo de Referencia 87

4-(6-Cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 7)



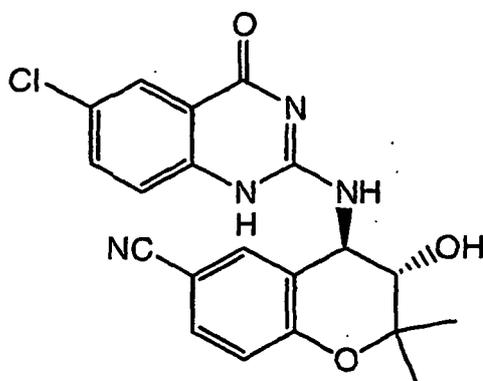
15 Se calentaron 4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (5 mmol) y 6-cloro-2-metoxi-1H-quinazolin-4-ona (5 mmol) en tolueno (15 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 398.

Ejemplo de Referencia 88

(3S,4R)-4-(6-Cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-ilamino)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo
(Compuesto N° 64)

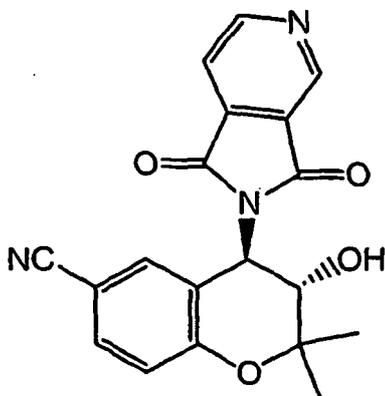


- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, usando (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido.

El RMN ¹H para este producto era el mismo que el del Ejemplo 87.

Ejemplo de Referencia 89

- 10 4R-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-il)-35-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 26)

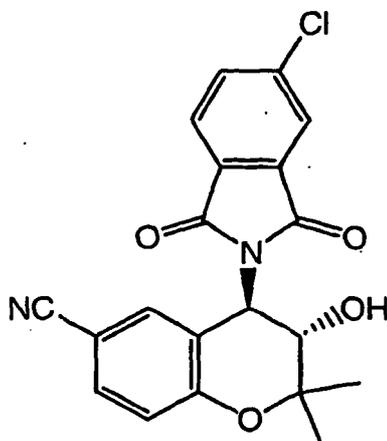


- 15 Se calentaron (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (1 mmol) y furo[3,4-c]piridina-1,3-diona (1 mmol) en tolueno (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos:acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 9,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,00 ~ 9,10 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 350.

Ejemplo de Referencia 90

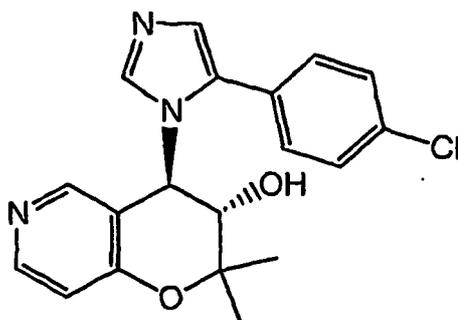
4-(5-Cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo (Compuesto N° 115)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 89, usando (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo y 5-cloro-isobenzofuran-1,3-diona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80-7,70 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH⁺ 351

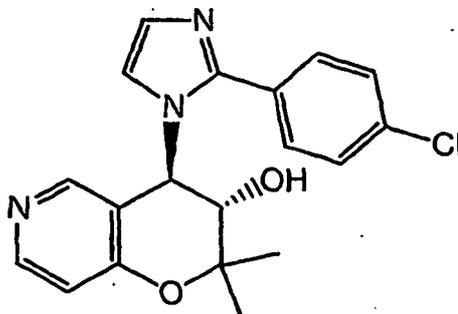
10 Ejemplo de Referencia 91

4-[5-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 113)

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (±)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-6-azaciclopropa[a]naftaleno (compuesto conocido en la bibliografía) y 5-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H: (MeOD) δ 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,90(d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,45(d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,30(d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)

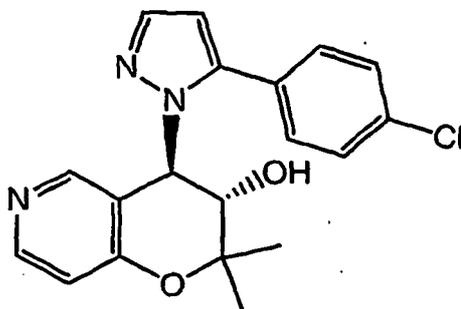
EM (m/z): MH⁺ 356

Ejemplo de Referencia 92**4-[2-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 111)**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-azaciclopropa[a]naftaleno y 2-(4-cloro-fenil)-1H-imidazol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,20 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,60(s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 356

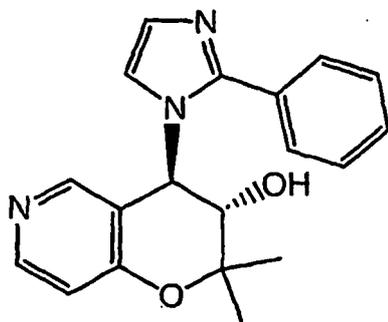
10 **Ejemplo de Referencia 93****4-[5-(4-Cloro-fenil)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 108)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-azaciclopropa[a]naftaleno y 5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,20 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,00 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 356

Ejemplo de Referencia 94

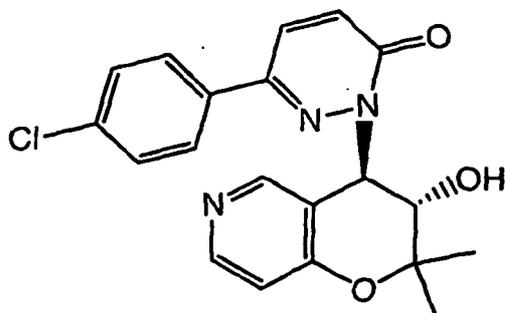
2,2-Dimetil-4-(2-fenil-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 105)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-azaciclopropa[a]naftaleno y 2-fenil-1H-imidazol como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,20 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,75 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 356

10 Ejemplo de Referencia 95

6-(4-Cloro-fenil)-2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-4-il)-2H-piridazin-3-ona (Compuesto N° 112)

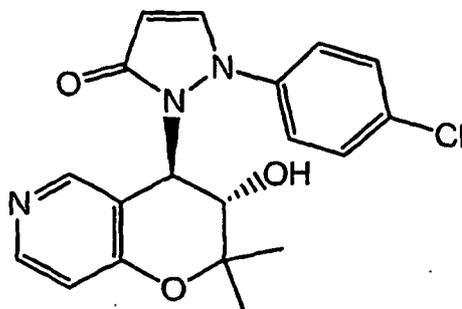
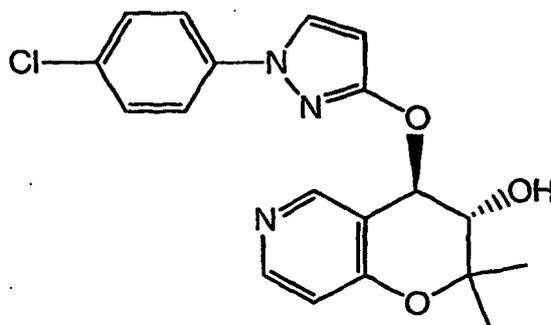
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-azaciclopropa[a]naftaleno y 6-(4-cloro-fenil)-2H-piridazin-3-ona como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 384

20

Ejemplo de Referencia 96

1-(4-Cloro-fenil)-2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-4-il)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona
(Compuesto N° 110)5 y 4-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-3-iloxi]l-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 109)

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-aza-ciclopropa[a]naftaleno y 1-(4-cloro-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Compuesto N° 110:

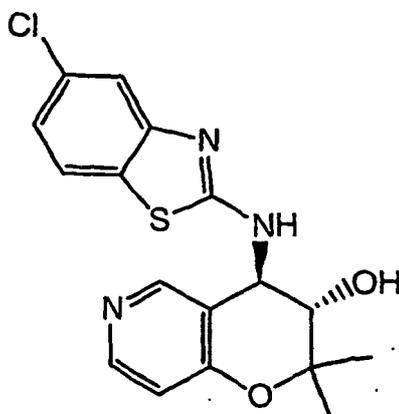
RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 356.

15 Compuesto N° 109:

EM (m/z): $^*\text{MH}^+$ 356.

Ejemplo de Referencia 97

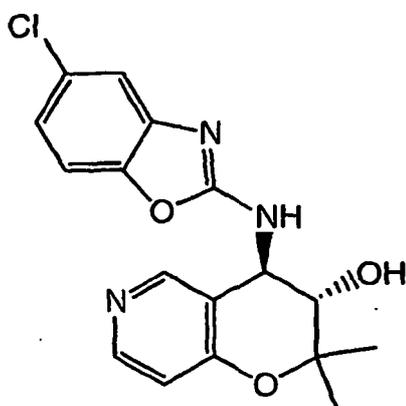
4-(5-Cloro-benzotiazol-2-ilamino)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 106)

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-azaciclopropa[a]naftaleno y 5-cloro-benzotiazol-2-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H : (CDCl_3) δ 7,50 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,05 (a, 1H), 1,60 (s, 6H)

EM (m/z): MH^+ 362

Ejemplo de Referencia 98

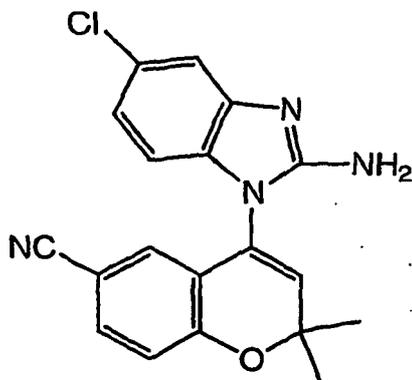
10 **4-(5-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-3-ol (Compuesto N° 107)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (\pm)-2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-6-azaciclopropa[a]naftaleno y 5-cloro-benzoxazol-2-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 15 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

EM (m/z): MH^+ 346.

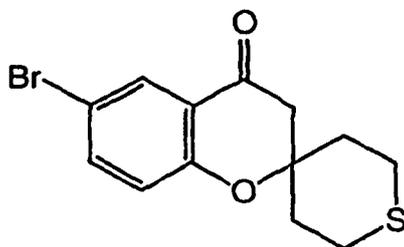
Ejemplo de Referencia 99

4-(2-Amino-5-cloro-benzoimidazol-1-il)-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbonitrilo (Compuesto N° 45)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (2,2-dimetil-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-ciclopropa[a]naftalen-6-il)-fenil-metanona y 5-cloro-1H-benzoimidazol-2-ilamina como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ RMN ¹H (CDCl₃) 8 7,50 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,00 (a, 2H), 1,65 (s, 6H)

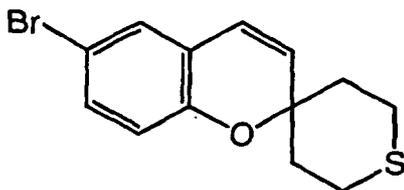
EM (m/z): MH⁺ 351.

10 **Ejemplo de Referencia 100****2,2-(tetrahidro-4-tiopiranyl)-4-oxo-6-bromo-cromano**

15 Se calentaron 1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-etanona (43 mmol) y tetrahidrotiopiran-4-ona (43 mmol) a reflujo en un matraz Dean-Stark con pirrolidina (13 mmol) en tolueno (100 ml) durante una noche. Después de agua se retiró, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,82 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo de Referencia 101

20 **6-Bromo-2,2-(tetrahidro-4-tiopiranyl)-2H-cromeno**

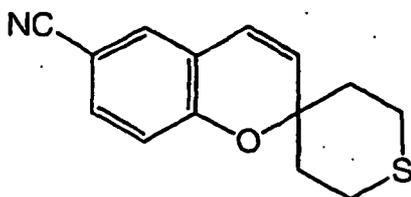
Se trató 2,2-(tetrahidro-4-tiopiranyl)-4-oxo-6-bromo-cromano preparado como en el Ejemplo 93 (5 mmol) con NaBH₄ en

5 MeOH (10 ml) a -10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo y después el disolvente se retiró. El residuo se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un residuo sólido. Sin purificación adicional, el sólido se calentó a reflujo en tolueno (20 ml) con cantidad catalítica de pTSA (-50 mg) durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 z, 1H), 6,28 (d, J = 8,5 z, 1H), 5,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

10 Ejemplo de Referencia 102

6-Ciano-2,2-(tetrahidro-4-tiopiranyl)-2H-cromeno

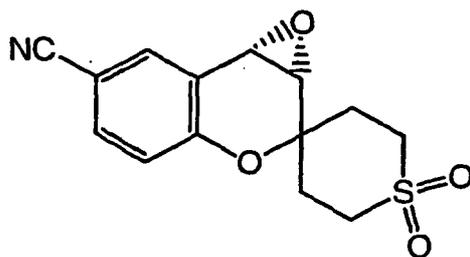


15 Se trató 6-bromo-2,2-(tetrahidro-4-tiopiranyl)-2H-cromeno (14 mmol) preparado como en el Ejemplo 94 se trató con CuCN (28 mmol) en DMF (50 ml) a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una capa de Celite y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 z, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 9,5 Hz, 2H).

Ejemplo de Referencia 103

(S,S)-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranyl)-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropa[*a*]naftalen-6-carbonitrilo

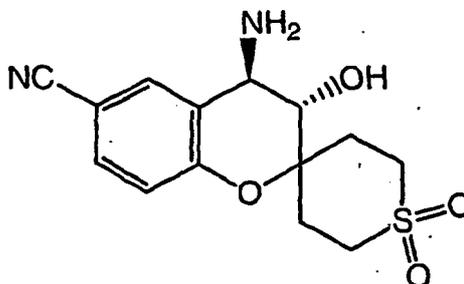


25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50, usando 6-ciano-2,2-(tetrahidro-4-tiopiranyl)-2H-cromeno como material de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,2-2,10 (m, 8H)

EM (m/z): MNa⁺ 314

Ejemplo de Referencia 104

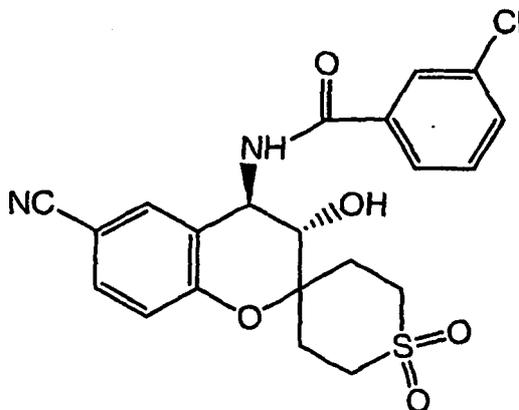
(3S,4R)-4-Amino-3-hidroxi-2,2-tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-croman-6-carbonitrilo

5 Se trató (S,S)-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxo-ciclopropana[naftalen-6-carbonitrilo (10 mmol) preparo como en el Ejemplo 103 con NH₃ 7 N en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró y el residuo se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

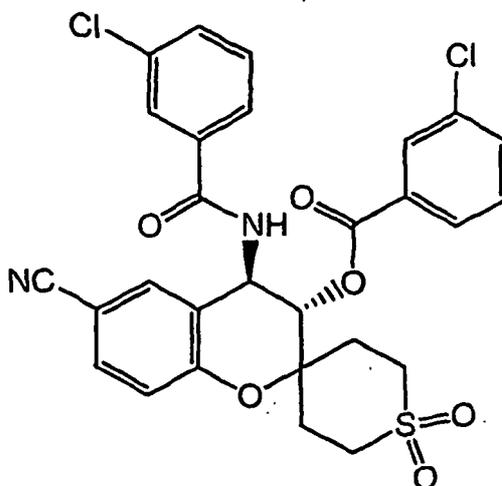
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,60-2,10 (m, 8H)

10 EM (m/z): MH⁺ 314.

Ejemplo de Referencia 105

(3S,4R)-3-Cloro-N-[6-ciano-3-hidroxi-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-croman-4-il]-benzamida (Compuesto N° 201)

15 y (3S,4R)-4-(3-cloro-benzoilamino)-6-ciano-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-croman-3-il éster del ácido 3-cloro-benzoico (Compuesto N° 202)



Se trató (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-croman-6-carbonitrilo (2 mmol) preparado como en el Ejemplo 97 con Et₃N (5 mmol) seguido de cloruro de m-clorobenzoílo (4 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, produciendo el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos y acetato de etilo, produciendo los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

Compuesto N° 201:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48, (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,25-2,65 (m, 5H), 2,15 (m, 2H)

EM (m/z): MH⁺ 445.

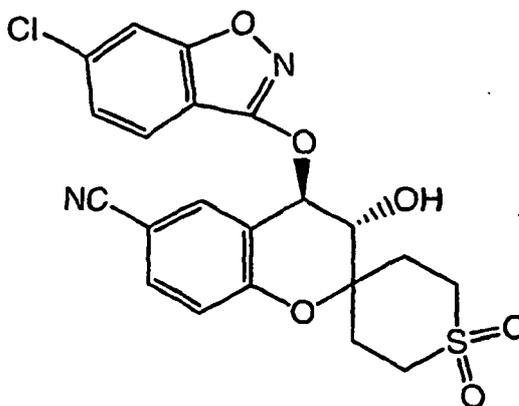
Compuesto N° 202:

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 6H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,75-2,00 (m, 5H)

EM (m/z): MH⁺ 83.

Ejemplo de Referencia 106

(3S,4R)-4-(6-Cloro-benzof[isoxazol-3-iloxi]-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-3-hidroxi-croman-6-carbonitrilo
(Compuesto 200)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando (S,S)-2,2-(tetrahidro-4-sulfonilpiranil)-1a,7b-dihidro-2H-1,3-dioxa-

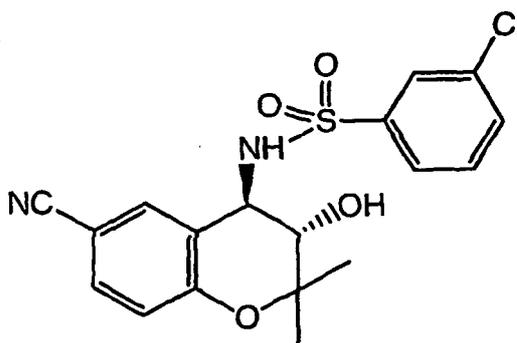
ciclopropa[*a*]naftalen-6-carbonitrilo preparo como en el Ejemplo 103 y 6-cloro-benzo[*d*]isoxazol-3-ona como materiales de partida, se prepararon los compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,51-3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,75-2,45 (m, 4H)

EM (m/z): MH⁺ 461.

Ejemplo de Referencia 107

(3S,4R)-3-Cloro-N-(6-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)bencenosulfonamida (Compuesto N° 66)



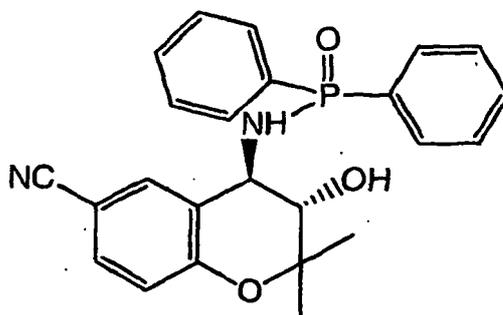
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 105, usando (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,28 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

EM (m/z): MH⁺ 394.

Ejemplo de Referencia 108

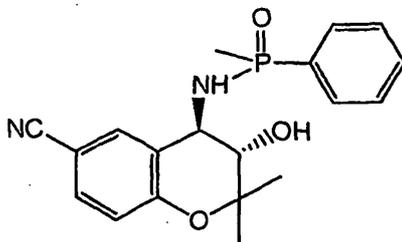
Amida (3S,4R)-3-cloro-N-(6-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-difenilfosfínica (Compuesto N° 65)



20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 105, usando (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo y cloruro difenilfosfínico como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

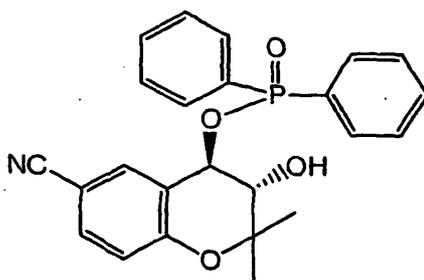
RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,05 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68-7,45 (m, 8H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,10 (s, 3H)

25 EM (m/z): MH⁺ 419.

Ejemplo de Referencia 109**Amida (3S,4R)-3-Cloro-N-(6-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-metilfenilfosfínica (Compuesto N° 28)**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 105, usando (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo y cloruro metilfenilfosfínico como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,15-7,52 (m, 5H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,55~1,42 (m, 9H).

Ejemplo de Referencia 110**Éster (3S,4R)-3-Cloro-N-(6-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il)-difenilfosfínico (Compuesto N° 27)**

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 105, usando (3S,4R)-Dihidroxi-2,2-dimetil-croman-6-carbonitrilo y cloruro difenilfosfínico como materiales de partida, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (m, 4H), 7,85 (m, 8H), 6,85 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)

EM (m/z): MNa⁺ 442.

Ejemplo 111: Ensayo en canales de potasio

Se obtuvieron células TE671 de méduloblastoma humano de la ATCC y se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/ml y estreptomina 100 U/ml.

- 20 El día antes del ensayo, las células se sembraron en placas de 96 pocillos de color negro a 50 K/pocillo. El día del ensayo, el medio de cultivo se retiró y después, a cada pocillo, se añadieron 100 µl de tampón FLIPR (HEPES 20 mM, NaCl 120 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, Glucosa 5 mM) y 100 µl de Colorante de Ensayo de Potencial de Membrana (Molecular Devices) disueltos en tampón FLIPR. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos.

- 25 El efecto de los compuestos de ensayo sobre los canales de KATP se evaluó en un lector fluorométrico de placa de formación de imágenes (FLIPR, Molecular Devices) a temperatura ambiente. Después de un periodo inicial, se añadieron 50 µl de solución de reserva 5X del compuesto de ensayo preparado en tampón FLIPR y el cambio de fluorescencia se controló durante 3 minutos. Después de esta lectura, para comprobar la especificidad del compuesto de ensayo como un desbloqueador de los canales de KATP, se añadió gliburida, un bloqueador de los canales de KATP, a una concentración final de 5 µM. La hiperpolarización resultante de la apertura de los canales de KATP se observó como una disminución en la intensidad de fluorescencia.

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se realizaron ensayos con compuestos representativos, indicando los resultados en el listado de la siguiente Tabla 7.

TABLA 7

ID N°	CE ₅₀ (mM)
1	14,6
2	16,5
3	26,3
4	2,60
5	8,44
6	3,09
7	2,29
8	3,71
9	> 30
10	1,50
12	5,70
13	3,16
14	> 30
15	5,93
16	> 30
17	6,77
18	7,45
19	15,4
20	16,1
22	0,26
23	6,94
24	3,64
25	0,84
26	6,04
27	> 30
28	18,6
29	6,18
30	14,1
32	22,6
33	6,85
34	21,4
35	4,40
36	16,2

(continuación)

ID N°	CE₅₀ (mM)
37	20,0
38	7,07
39	0,61
40	1,94
41	4,10
42	> 30
43	> 30
44	12,3
45	> 30
46	28,3
47	> 30
48	6,34
49	> 30
50	> 30
51	> 30
52	3,90
53	9,91
54	1,84
55	8,82
56	> 30
57	19,9
58	2,62
59	16,6
60	> 30
61	> 30
62	13,5
63	7,90
64	9,12
65	> 30
66	1,54
67	6,18
68	3,45
69	> 30

ES 2 379 098 T3

(continuación)

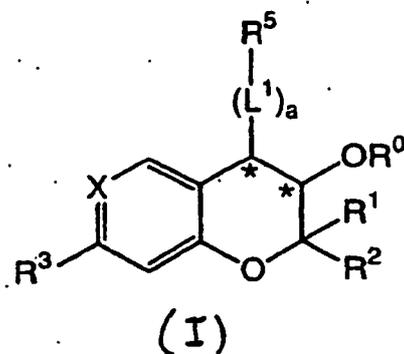
ID N°	CE ₅₀ (mM)
70	19,3
71	> 30
72	20,2
73	5,19
74	1,37
75	> 30
76	0,40
77	> 30
78	0,10
79	> 30
80	> 30
81	13,6
82	26,6
83	> 30
84	1,08
85	> 30
86	> 30
87	> 30
88	> 30
89	> 30
90	> 30
91	24,8
92	20,4
93	20,5
94	10,3
95	20,7
96	6,45
97	> 30
98	7,33
99	21,5
100	1,95
101	> 30
102	7,99

(continuación)

ID N°	CE ₅₀ (mM)
103	7,77
104	25,7
105	> 30
106	19,5
107	> 30
108	4,33
109	26,4
110	> 30
111	> 30
112	29,8
113	13,8
115	3,16
117	> 30
118	7,8
200	29,7
201	> 30
202	> 30
203	14,1

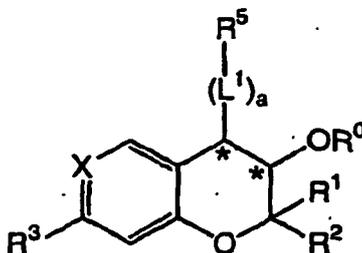
Ejemplo 112

5 Como una realización específica de una composición oral, se formularon 100 mg del Compuesto N° 78 preparado como en el Ejemplo 51 con suficiente lactosa finamente dividida hasta proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura del tamaño O.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^0 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y 3-clorofenil-carbonil-; cada uno de R^1 y R^2 es metilo; como alternativa, R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar 4-(tetrahidro-
tiopiran-1,1-dióxido);
10 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y cloro;
 X es CR^4 ;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilsulfonil-, 4-metoxifenil-sulfonil-, 3-fluorofenil-sulfonil-, 4-
clorofenil-sulfonil-, dietilamino-sulfonil-, y 1-piperidinil-sulfonilo,
a es 0;
15 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorofenilo, 2-(2-aza-espiro[4,5]decan-3-ona), 2-imidazolilo, 3-(1-
fenil-imidazolilo), 1-(2-fenil-imidazolilo), 1-(2-fenil-4-metil-imidazolilo), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-
clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-pirazolilo), 3-(1-(4-clorofenil)-pirazolilo), 2-(1-fenil-2-pirazolin-3-ona), 3-(1-
fenil-4,5-dihidro-pirazolilo), 2-(1-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona), 1-(2-fenil-2,5-dihidro-pirazol-5-ona), 3-(6-
fenil-piridazinilo), 3-(6-(4-clorofenil)-piridazinilo), 1-(3-(4-clorofenil)-piridazin-6-ona), 2-(4-trifluorometil-pirimidinilo), 2-
20 (4,5-dihidro-oxazolilo), 1-(4-(4-fluorofenil)-piperidinilo), 1-(4-(4-clorofenil)-piperidinilo), 1-(4-(4-nitrofenil)-piperidinilo),
2-(pirrolo[3,4-c]piridina-1,3-diona), 4-quinazolinilo, 4-(2-amino-quinolinilo), 1-(3,4-dihidro-isoquinolinilo), 2-(quinazolin-
4-ona), 2-(6-cloro-3H-quinazolin-4-ona), 1-(5-cloro-indolin-2,3-diona), 2-(5-cloro-1,3-dioxo-isoindolilo), 1-(3-amino-
indazolilo), 1-(3-amino-4-fluoro-indazolilo), 1-(3-amino-5-bromo-indazolilo), 2-(3-amino-5-cloro-indazolilo), 2-(5-cloro-
benztiazolilo), 2-(5-fluoro-benztiazolilo), 2-(5-etoxi-benztiazolilo), 2-(5-nitro-benztiazolilo), 3-(6-nitro-benztiazolilo), 3-
25 (bencisotiazolilo), 2-(benzo[d]isotiazol-3-ona), 2-(5-cloro-benzoxazolilo), 3-bencisoxazolilo, 3-(5-cloro-
bencisoxazolilo), 3-(6-cloro-bencisoxazolilo), 3-(7-cloro-benzioxazolilo), 3-(5-fluoro-benxisoxazolilo), 3-(5-metoxi-
bencisoxazolilo), 2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(1-metil-benzo[d]isoxazol-
3-ona), 2-(5-cloro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo), 2-(5-Cloro-6-fluoro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo) y 2-(5-
difluorometoxi-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo);
30 con la condición de que el grupo sustituyente $-(L^1)_a-R^5$ y en el grupo sustituyente $-OR^0$ estén en una orientación
trans;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como en la reivindicación 1,

- en el que R^0 es hidrógeno;
cada uno de R^1 y R^2 es metilo;
35 R^3 es hidrógeno;
 X es CR^4 ;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en fenil-sulfonil-, 1-piperidinil-sulfonil-, 3-fluorofenil-sulfonil-, 4-
clorofenilsulfonil- y 4-metoxifenil-sulfonil-;
a es 0;
40 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorofenilo, 1-(4-(4-fluorofenil)-piperidinilo), 2-imidazolilo, 3-(1-fenil-
imidazolilo), 1-(2-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 1-(2-fenil-piridazinilo), 3-(6-fenil-pirazinilo),
3-(1-(4-clorofenil)-pirazolilo), 2-(1-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-ona), 2-(3-amino-5-cloro-indazolilo), 1-(3-amino-
5-bromo-indazolilo), 2-(5-cloro-1,3-dioxo-isoindolilo), 1-(5-cloro-indolin-2,3-diona), 2-(pirrolo[3,4-c]piridina-1,3-diona),
2-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(5-cloro-5,7a-dihidro-benzoimidazolilo), 2-
45 (5-etoxi-benztiazolilo), 2-(5-fluoro-benztiazolilo), 2-(5-nitro-benztiazolilo), 3-(6-nitro-benztiazolilo), 1-(5-cloro-
benzoxazolilo), 3-bencisoxazolilo, 3-(6-cloro-bencisoxazolilo), 3-(5-cloro-bencisoxazolilo), 4-quinazolinilo, 2-
(quinazolin-4-ona), 2-(6-cloro-quinazolin-4-ona), 4-(2-amino-quinilnilo) y 2-(4,5-dihidro-oxazolilo);
con la condición de que el grupo sustituyente $-(L^1)_a-R^5$ y el grupo sustituyente $-OR^0$ estén en una orientación trans;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

3. Un compuesto como en la reivindicación 2,
 en el que R^0 es hidrógeno;
 cada uno de R^1 y R^2 es metilo;
 R^3 es hidrógeno;
 5 X es CR^4 ;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en, fenil-sulfonil-, 1-piperidinil-sulfonil- y 3-fluorofenil-sulfonil-;
 a es 0;
 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-clorofenilo, 2-imidazolilo, 1-(5-(4-clorofenil)-imidazolilo), 2-(5-cloro-
 benzo[d]isoxazol-3-ona), 2-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ona), 3-(6-cloro-bencisoxazolilo), 3-(5-cloro-bencisoxazolilo) y
 10 4-quinazolinilo;
 con la condición de que el grupo sustituyente $-(L^1)_a-R^5$ y el grupo sustituyente $-OR^0$ estén en una orientación trans;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la
 reivindicación 1.
- 15 5. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la
 reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con los canales
 iónicos.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el canal iónico es un canal de iones de potasio.
- 20 8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el canal iónico es un canal de iones de potasio sensible al ATP.
9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el trastorno relacionado con los canales iónicos, se selecciona del
 grupo que consiste en incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales
 femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, ictus,
 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad arterial coronaria, alopecia y
 25 calvicie.
10. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el trastorno relacionado con los canales iónicos se selecciona del
 grupo que consiste en incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva.
11. El compuesto de la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que
 consiste en incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos,
 30 dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, ictus, enfermedad de
 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad arterial coronaria, alopecia y calvicie.
12. El uso de un compuesto como en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento,
 de un sujeto que lo necesite, de: (a) incontinencia urinaria, (b) vejiga hiperactiva, (c) hipertensión, (d) disfunción
 eréctil, (e) trastornos sexuales femeninos, (f) dismenorrea, (g) síndrome del intestino irritable, (h) hiperactividad de
 35 las vías respiratorias, (i) epilepsia, (j) ictus, (k) enfermedad de Alzheimer, (l) enfermedad de Parkinson, (m) lesión
 miocárdica, (n) enfermedad arterial coronaria, (o) alopecia o (p) calvicie.