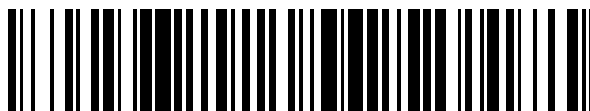


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 824**

51 Int. Cl.:

C07D 217/22 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10731232 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2380878**

54 Título: **Compuesto cíclico que tiene heteroátomo**

30 Prioridad:

19.01.2009 JP 2009008635

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2013

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KANNO, OSAMU;
NAKAJIMA, KATSUYOSHI;
AOKI, KAZUMASA;
TANAKA, RYOICHI;
HIRANO, SHIMPEI;
OIZUMI, KIYOSHI y
ASANO, DAIGO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 431 824 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

Compuesto cíclico que tiene heteroátomo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto cíclico que contiene heteroátomo o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo, útil para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, por ejemplo, osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia y enfermedad de Paget.

Técnica antecedente

10 En general, en el metabolismo óseo normal, la resorción ósea por los osteoclastos y la osteogénesis por los osteoblastos están equilibradas, mediante lo cual se mantiene la homeostasis. Se supone que se desarrollan enfermedades asociadas con el metabolismo óseo cuando se altera el equilibrio entre la resorción ósea y la osteogénesis. Dichas enfermedades incluyen la osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget, y similares. Particularmente, la osteoporosis a menudo se desarrolla en mujeres postmenopáusicas y personas ancianas con síntomas complementarios de dolor tales como lumbago, fractura ósea, etc. Particularmente, la fractura ósea en personas ancianas es grave, porque conduce a debilidad generalizada y demencia. Para dichas enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, se han empleado terapias de remplazo hormonal con estrógenos y agentes terapéuticos tales como bisfosfonatos y calcitoninas, que inhiben ambos la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, aunque se ha informado de que muchos de estos agentes terapéuticos tienen una acción inhibitoria de la resorción ósea, etc., ninguno de ellos ha demostrado claramente tener una acción promotora de la osteogénesis. Particularmente, se ha informado de que la capacidad osteogénica alterada debida a la reducida renovación ósea es la causa principal de la osteoporosis senil (literatura no de patente 1), y por tanto se considera eficaz un agente medicinal que promueva la osteogénesis.

15 En vista de lo anterior, se exige el desarrollo de un promotor de la osteogénesis altamente eficaz clínicamente, oralmente administrable.

25 Recientemente, se ha informado de que derivados de benzotiepina que tienen una actividad inductora de fosfatasa alcalina (literatura de patente 1 y 2), derivados de ácido N-quinolinilntranílico (literatura de patente 3), derivados de triazolopiridazina (literatura de patente 4), y derivados de tienopiridina (literatura de patente 5) son útiles para la promoción de la osteogénesis y para el tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo. Sin embargo, su utilidad clínica sigue siendo desconocida.

Lista de referencias

30 Literatura de patente

Literatura de patente 1: patente de Estados Unidos nº 6346521

Literatura de patente 2: patente de Estados Unidos nº 6632807

Literatura de patente 3: patente japonesa abierta a inspección pública nº 9-188665

Literatura de patente 4: patente de Estados Unidos nº 7173033

35 Literatura de patente 5: patente japonesa abierta a inspección pública nº 2007-131617

Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: New Eng. J. Med. 314, 1976 (1986)

Sumario de la invención

Problema técnico

40 Para reducir el dolor y el riesgo de fractura ósea en enfermedades asociadas con el metabolismo óseo tales como la osteoporosis, tiene que aumentarse la masa ósea y la resistencia ósea. Como medio para aumentar la masa ósea y la resistencia ósea, se considera importante promover la osteogénesis por los osteoblastos ya que se considera que esto es definitivamente eficaz. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de bajo peso molecular, altamente seguro, oralmente administrable que muestre una acción promotora de la osteogénesis.

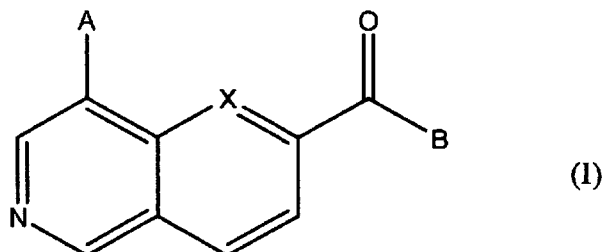
Solución al problema

45 Los presentes inventores realizaron un estudio intensivo para desarrollar una medicación terapéutica con una acción promotora de la osteogénesis. Como resultado, se halló un excelente compuesto de la presente invención que muestra una potente acción promotora de la osteogénesis y es potencialmente capaz de servir como medicación terapéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención es como se indica a continuación.

(1) Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



5 en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera: A representa un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, y

10 el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo piperazinilo, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo y un grupo decahidroisoquinolinilo,

A1:

15 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo di-alquilC1-C6-carbamoilo ,
 un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alquilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxiC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 20 un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo ariloxi C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo arilcarbonilo C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 A2,
 25 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 A2 y
 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 entre A2.

A2:

30 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo di-alquilC1-C6-carbamoilo , un grupo di-alquilaminosulfonilo C1-C6,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 35 un grupo cicloalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo cicloalcoxi C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo halogeno-alquilo C1-C6,
 40 un grupo halogeno-alcoxi C1-C6,
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 A3,
 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 A3,
 45 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 entre A3 y
 un grupo heterociclilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 entre A3.

A3:

5 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo halogeno-alcoxi C1-C6, un grupo alcoxiC1-C6-carbonilamino, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo di-alquilC1-C6-carbamoilo y un grupo alquilsulfonilo C1-C6.

B un sustituyente cualquier seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1 y un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1.

B1:

10 un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6 y X representa -N= o -CH=.

Además, son ejemplos preferidos de la presente invención los que se indican a continuación:

15 (2) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en el que A es un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1 o un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1.

(3) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2) en la que A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

20 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alquilC1-C3-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C3-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

35 (4) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (3), en el que A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

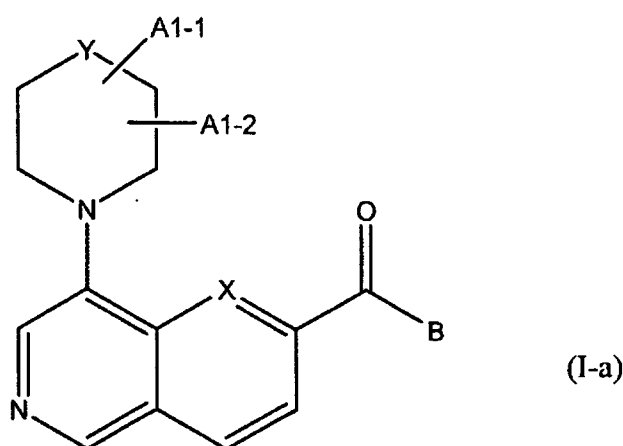
40 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo alquilC1-C3-amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo alquil C1-C3-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo halogeno-alquilo C1-C6, un grupo halogeno-alcoxi C1-C6, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3, un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y un grupo heterocicilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.

(5) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (4), en el que A3 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C3, un grupo halogeno-alcoxi C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.

- 5 (6) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (5), en el que B es un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C6.
 (7) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (5), en el que B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.
 10 (8) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (7), en el que X es -N=.
- (9) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (7), en el que la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a):

[Fórmula química 2]



- 15 en la que cada sustituyente representa el mismo significado que en la fórmula general (I), A1-1 y A1-2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes A1 e Y representa -CH-, -CH₂-, -NH-, -N- u -O-.
- (10) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9), en el que A1-2 es un átomo de hidrógeno.
- 20 (11) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9) o (10), en el que A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:
- un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 25 un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 30 un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 35 seleccionados entre A2,
- (12) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9) o (10), en el que A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:
- un grupo dimetilcarbamoilo,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 40 un grupo alcoxi C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre

A2.

(13) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (12), en el que A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

- 5 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro,
 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 -amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 10 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 15 A3,
 un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 A3,
 un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 entre A3 y
 un grupo heterociclisulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 20 entre A3.

(14) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (12), en el que A2 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

- 25 un grupo dimetilcarbamoilo,
 un grupo dimetilaminosulfonilo,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 -amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 30 un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y
 un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.

(15) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (14), en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

- 35 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo C1-
 C6, un grupo alcoxi C1-C3, un grupo halogeno-alcoxi C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un
 grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo
 etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.

(16) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (14), en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

- 40 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo
 difluorometoxi, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo
 heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, and un grupo metilsulfonilo.

(17) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (14), en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

- 45 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo,
 un grupo metoxi y un grupo difluorometoxi.

(18) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (16), en el que Y es -CH-, -CH₂-, -NH- o -N-.

(19) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9) o (10), en el que A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

- 55 un grupo fenilo,
 un grupo metoxi,
 un grupo metoximetilo,
 un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi,
 un grupo 2-(ciclopropiloxi)etoxi,
 un grupo 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi,

- un grupo dimetilcarbamoilo,
 un grupo 2-[metil(metilsulfonyl)amino]etoxi,
 un grupo 2-etoxietoxi,
 un grupo 2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi,
 un grupo 2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi,
 un grupo 2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi,
 un grupo tiazolilo,
 un grupo 2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi y
 un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxicarbonilo.
- (20) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (19), en el que B es un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C6.
 (21) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (19), en el que B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.
 (22) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (9) a (21), en el que X es -N=.
- (23) Un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo de compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 8-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-morfolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[metil(metilsulfonyl)amino]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-[4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida
 4-piperidin-1-il-isoquinolina-6-carboxamida,
 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida,
 4-morfolin-4-ilisoquinolina-6-carboxamida,
 4-[(3S)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 4-[(3R)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida,
 4-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida,
trans-8-(4-{2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida y
 4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo.
- (24) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de (1) a (23) como un principio activo.
 (25) La composición farmacéutica de acuerdo con (24), en el que la composición farmacéutica se usa para promover la osteogénesis.
 (26) La composición farmacéutica de acuerdo con (24), en el que la composición farmacéutica se usa para mejorar el metabolismo óseo.
 (27) La composición farmacéutica de acuerdo con (24), en el que la composición farmacéutica se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.
 (28) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en el que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.
 (29) Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para mejorar el metabolismo óseo, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con (24) a un mamífero.
 (30) Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el metabolismo óseo, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con (24) a un mamífero.
 (31) Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar la osteoporosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con (24) a un mamífero.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención se altamente seguro y muestra disposición favorable. Además, tiene una excelente acción promotora de la osteogénesis, y por tanto es útil para la prevención o tratamiento de enfermedades óseas metabólicas asociadas con una capacidad osteogénica reducida con relación a la capacidad de resorción ósea. Ejemplos de dichas enfermedades óseas metabólicas incluyen osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y además, enfermedad de Paget, que afecta a los parámetros sistémicos del metabolismo óseo. Particularmente, el compuesto de la presente invención es útil para la osteoporosis senil asociada con una capacidad osteogénica alterada. Además, se prevé la aplicación del promotor de osteogénesis de la presente invención en el campo de la ortopedia para la promoción de la curación de fracturas óseas, un defecto óseo, y enfermedades óseas tales como osteoartritis así como en el campo de la odontología para el tratamiento de enfermedades periodontales, la estabilización de raíces dentales artificiales, etc.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

Se explicarán los sustituyentes en la fórmula general (I) mencionada anteriormente.

A representa un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1 y el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo 1,4-dioxano, un grupo piperazino, un grupo azepano, un grupo 1,4-diazepano, un grupo pirrolo, un grupo tiazolo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahydroisoquinolino y un grupo decahydroisoquinolino. Preferiblemente, A es un grupo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, un grupo piperazino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, o un grupo morfolino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1.

A1 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo dialquilC1-C6-carbamoilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alquilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxiC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo arilcarbonilo C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

Preferiblemente, A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alquilC1-C3-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C3-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

Más preferentemente, A1 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo dimetilcarbamoilo,

5 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxiC1 C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

A2 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

10 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoiloxi,
 un grupo di-alquilC1-C6-carbamoilo ,
 un grupo di-alquilC1-C6-aminosulfonilo,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo cicloalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 15 un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo cicloalcoxi C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo halogeno-alquilo C1-C6,
 un grupo halogeno-alcoxi C1-C6,
 20 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 25 entre A3 y
 un grupo heterocicilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.

Preferiblemente, A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

30 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquil C1-C3 -amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 a C-C3 alcoxi grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 35 un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo halogeno-alquilo C1-C6,
 un grupo halogeno-alcoxi C1-C6,
 40 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
 45 entre A3 y
 un grupo heterocicilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,

Más preferentemente, A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

50 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquil C1-C3 -amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y
 55 un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,

A3 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo halogeno-alcoxi C1-C6, un grupo alcoxiC1-C6-carbonilamino ,
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros,
 un grupo carbamoilo,
 un grupo di-alquilC1-C6-carbamoilo y
 un grupo alquil C1-C6- sulfonilo.

5 Preferiblemente, A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo C1-C3 alcoxi, un grupo halogeno-alcoxi C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.

10

Más preferentemente, A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilo y un grupo difluorometoxi.

15

B representa el siguiente grupo de sustituyentes: un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1 y un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1.

Preferiblemente, B es un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1.

Más preferentemente, B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.

20

B1 representa el siguiente grupo de sustituyentes: un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6.

Preferiblemente, B1 es un grupo alquilo C1-C6.

25

Se explicarán los sustituyentes mencionados en la fórmula general (Ia) mencionada anteriormente.

En la fórmula, cada sustituyente representa el mismo significado que en la fórmula general (I).

A1-1 y A1-2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre A1.

Preferiblemente, A1-2 es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

30

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

35

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y

40

un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

Más preferentemente, A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

45

un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

un grupo alcoxi C1-C3-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

50

Particular y preferentemente, A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

55

un grupo fenilo, un grupo metoxi, un grupo metoximetilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi, un grupo 2-(ciclopropiloxi)etoxi, un grupo 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo 2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi, un grupo tiazolilo, un grupo 2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi y un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxicarbonilo.

Se prefiere un compuesto que tiene la fórmula general (I) que tiene cada sustituyente como se especifica a continuación:

A es un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1 o un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

5 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 10 un grupo alcoxiC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 15 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y
 un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

20 A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
 un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 25 un grupo alquil C1-C3 amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 30 un grupo alquil C1-C3 carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo halogeno-alquilo C1-C6,
 un grupo halogeno-alcoxi C1-C6,
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 35 un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y
 un grupo heterocicilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.

40 A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C3, un grupo halogeno-alcoxi C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo,

45 B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino y

X es -N=.

Se prefiere un compuesto que tiene la fórmula general (Ia) que tiene cada sustituyente como se especifica a continuación:

50 A1-2 es un átomo de hidrógeno,
 A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo dimetilcarbamoilo,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo alcoxi C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
 55 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

A2 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

- 5 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
 un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
 and un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.

A3 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

- 10 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros,
 un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros,
 un grupo metilsulfonilo,
 un grupo metoxi y
 un grupo difluorometoxi,
- 15 Y es -CH-, -CH₂-, -NH- o -N-,
 B es un grupo amino, un grupo metilamino, o un grupo etilamino, y X es -N=.

Como el compuesto que tiene la fórmula general (I), los demostrados en los Ejemplos son particularmente preferidos. En particular, los siguientes compuestos son más preferidos.

- 20 8-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-morfolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 25 N-etil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(ciclopropilo)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 30 8-[4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 35 8-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 4-piperidin-1-il-isoquinolina-6-carboxamida,
 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida,
 4-morfolin-4-ilisoquinolina-6-carboxamida,
 40 4-[(3S)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 4-[(3R)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida,
 4-4-[2-(ciclopropilo)etoxi]piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
 45 *trans*-8-(4-{2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida y
 4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo.

La expresión "opcionalmente sustituido con" preferentemente, se refiere a que está sin sustituir o que está sustituido con de uno a tres sustituyentes.

- 50 El "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros" se refiere a un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo 1,4-dioxano, un grupo hexahidrofuro[3,2-b]furanilo, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo azepano, un grupo 1,4-diazepano, un grupo pirrolo, un grupo tiazolo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahydrofurano, un grupo tetrahydroisoquinolino o un grupo decahydroisoquinolino.

- 55 El "grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros" es el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros mencionado anteriormente al que está enlazado a un átomo de oxígeno, y se refiere a un grupo azetidinoxido, un grupo pirrolidinóxido, un grupo piperidinóxido, un grupo morfolinóxido, un grupo piperazinóxido, un grupo azepanóxido, un grupo 1,4-diazepanóxido, un grupo pirrolóxido, un grupo tiazolóxido, un grupo piridinoxido, un grupo tetrahidropiridinóxido, un grupo tetrahidropiranóxido, un grupo tetrahydrofuranoóxido, un grupo tetrahydroisoquinolinóxido o un grupo decahydroisoquinolinóxido.

El "grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros" es el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros mencionado

anteriormente al que está enlazado un grupo carbonilo y se refiere a un grupo azetidilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo piperidinilcarbonilo, un grupo morfolinilcarbonilo, un grupo piperazinilcarbonilo, un grupo 1,4-dioxanilcarbonilo, un grupo azepanilcarbonilo, un grupo 1,4-diazepanilcarbonilo, un grupo pirrolilcarbonilo, un grupo tiazolilcarbonilo, un grupo piridilcarbonilo, un grupo tetrahidropiridilcarbonilo, un grupo tetrahidropiranilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetra-hidroisoquinolinilcarbonilo o un grupo decahidroisoquinolinilcarbonilo.

El "grupo heterocicliilsulfonilo de 3 a 10 miembros" es el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo sulfonilo y se refiere a un grupo azetidilsulfonilo, un grupo pirrolidinilsulfonilo, un grupo piperidinilsulfonilo, un grupo morfolinilsulfonilo, un grupo piperazinilsulfonilo, un grupo azepanilsulfonilo, un grupo 1,4-diazepanilsulfonilo, un grupo pirrolilsulfonilo, un grupo tiazolilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo, un grupo tetrahidropiridilsulfonilo, un grupo tetrahidropiranilsulfonilo, un grupo tetrahidrofuranilsulfonilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilsulfonilo o un grupo decahidroisoquinolinilsulfonilo.

El "grupo alquilo C1-C6" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo o un grupo t-butilo.

El "grupo alcoxi C1-C6" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un átomo de oxígeno y es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi o un grupo t-butoxi. El "grupo alcoxiC1-C6-carbonilo" es el grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo carbonilo y es preferentemente un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo o un grupo t-butoxicarbonilo.

El "grupo alquilC1-C6-carbonilo" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo carbonilo y es preferentemente un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo o un grupo butilcarbonilo.

El "grupo alquilC1-C6-sulfonilo" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo sulfonilo y es preferentemente un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo o un grupo butilsulfonilo, de los cuales se prefiere más un grupo metilsulfonilo o un etilsulfonilo.

El "grupo hidroxil-alquilo C1-C6" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo hidroxilo y es preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo y un grupo hidroxipropilo, de los cuales son más preferidos un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

El "grupo cicloalquilo C3-C6" es un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 3 a 6 y es preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

El "grupo cicloalcoxi C3-C6" es el grupo cicloalquilo C3-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un átomo de oxígeno, y es preferentemente un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi o un grupo ciclohexiloxi.

EL "grupo arilo C6-C10" es un grupo fenilo, un grupo indenilo y un grupo naftilo, de los cuales se prefiere un grupo fenilo.

El "grupo ariloxi C6-C10" es el grupo arilo C6-C10 mencionado anteriormente al que está enlazado un átomo de oxígeno, y es un grupo fenoxi, un grupo indeniloxi y un grupo naftiloxi, del que se prefiere un grupo fenoxi. El "grupo arilcarbonilo C6-C10" es el grupo arilo C6-C10 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo carbonilo, y es un grupo benzoílo, un grupo indenilcarbonilo y un grupo naftilcarbonilo, de los cuales se prefiere un grupo benzoílo. El "grupo di-alquilC1-C6-carbamoílo" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo carbamoílo y es preferentemente un grupo dimetilcarbamoílo, un grupo dietilcarbamoílo o un grupo etilmetilcarbamoílo. El "grupo di-alquilC1-C6-aminosulfonilo" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo aminosulfonilo y es preferentemente un grupo dimetilaminosulfonilo.

El "grupo alcoxiC1-C6-carbonilamino" es el grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo carbonilamida, y es preferentemente un grupo t-butoxicarbonilamino.

El "grupo alquilC1-C6-amino" es un grupo amino a los que están enlazados los grupos alquilo C1-C6 mencionados anteriormente y es preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino o un grupo butilamino.

El "grupo halogeno-alquilo C1-C6" es el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo fluorobutilo, un grupo difluorobutilo, un grupo trifluorobutilo, un grupo fluoropentilo, un grupo difluoropentilo, un grupo trifluoropentilo, un grupo fluorohexilo, un grupo difluorohexilo, un grupo trifluorohexilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo hexafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo cloroetilo, un grupo dicloroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo cloropropilo, un grupo dicloropropilo y un grupo tricloropropilo.

El "grupo halogeno-alcoxi C1-C6" es el grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo fluoroetoxi, un grupo difluoroetoxi, un grupo trifluoroetoxi, un grupo fluoropropoxi, un grupo difluoropropoxi, un grupo trifluoropropoxi, un grupo fluorobutoxi, un grupo difluorobutoxi, un grupo trifluorobutoxi, un grupo fluoropentiloxi, un grupo difluoropentiloxi, un grupo trifluoropentiloxi, un grupo fluorohexiloxi, un grupo difluorohexiloxi, un grupo trifluorohexiloxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo hexafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo clorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo cloroetoxi, un

grupo dicloroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo cloropropoxi, un grupo dicloropropoxi o un grupo tricloropropoxi. El "átomo de halógeno" puede ser, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, de los cuales se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro.

El término "tratamiento" se refiere a curar o mejorar enfermedades o síntomas, o eliminar síntomas.

5 La "sal farmacológicamente aceptable de los mismos" se refiere a una sal que puede usarse como medicina (por ejemplo, las enumeradas en en J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977)). El compuesto de la presente invención que tiene un grupo ácido o un grupo básico puede obtenerse en forma de una sal básica o una sal ácida a través de reacción con una base o un ácido, respectivamente; por lo tanto, dicha sal se denomina la "sal farmacológicamente aceptables del mismo".

10 Los ejemplos preferidos de una "sal básica" farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen una sal de metal alcalino, tal como una sal sódica, una sal potásica y una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de magnesio y una sal de calcio; una sal de base orgánica, tal como una sal de N-metilmorfolina, una sal de trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de N-metilpiperidina, una sal de piridina, una sal de 4-pirrolidinopiridina y una sal de picolina; o una sal de aminoácido, tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las que se prefiere una sal de metal alcalino.

15 Los ejemplos preferidos de una "sal ácida" farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen una sal hidroháluro, tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, una sal de ácido inorgánico, tal como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; una sal de ácido orgánico, tal como un alcanosulfonato inferior, tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato, arilsulfonato, tal como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato, una sal de ácido orgánico, tal como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y una sal de aminoácido, tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las que las más preferida es un halohidrato.

25 El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden absorber agua, contener agua higroscópica o formar un hidrato, cuando se deja en la atmósfera o se somete a cristalización. La presente invención también incluye compuestos en diversas formas de hidratos, solvatos y polimorfos cristalinos.

30 El compuesto de la presente invención, una sal del mismo, o un solvato del mismo puede estar presente en forma de diversos isómeros, tales como isómeros geométricos, incluyendo una forma *cis*, una forma *trans*, etc., tautómeros o enantiómeros, tales como una forma D y una forma L, dependiendo de la clase y combinación de sustituyentes. Amenos que se restrinja específicamente al contrario, el compuesto de la presente invención abarca todos estos isómeros y estereoisómeros, y una mezcla que contenga estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción. Una mezcla de estos isómeros puede separarse por medios de separación conocidos públicamente. El compuesto de la presente invención también incluye un compuesto marcado, en particular, el compuesto de la presente invención en el que uno o más átomos están sustituidos con isótopos radioactivos o no radioactivos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C y ^{35}S).

(Procedimiento de producción)

40 El compuesto de la presente invención puede producirse aplicando diversos procedimientos de producción conocidos públicamente, al tiempo que se aprovechan de las características basadas en la estructura básica del compuesto o la clase del sustituyente. Los ejemplos de procedimientos conocidos públicamente incluyen los procedimientos que se describen en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", segunda edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, y "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, y similares.

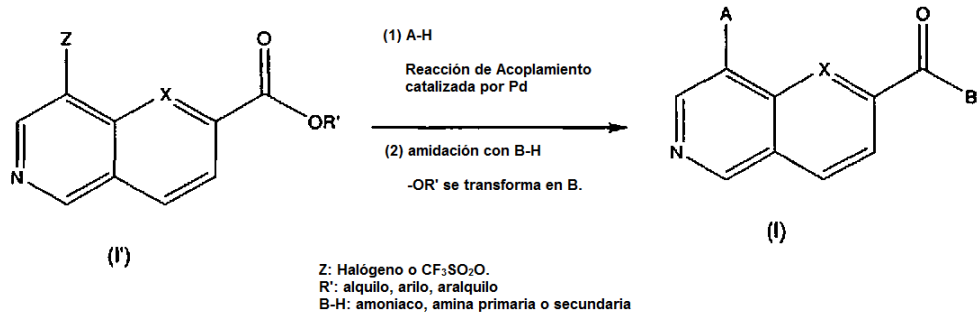
45 Después de la producción del compuesto de la presente invención, dependiendo de la clase del grupo funcional, puede ser eficaz, desde el punto de vista de la producción, proteger el grupo funcional de un material de partida o compuesto intermedio con un grupo protector adecuado o reemplazar el grupo funcional mediante un grupo fácilmente convertible de antemano. Los ejemplos de grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y los ejemplos del grupo protector de los mismos incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)" escrito por T.W. Greene y P.G. Wuts. Estos grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con sus condiciones de reacción. De acuerdo con estos procedimientos, un compuesto deseado puede obtenerse introduciendo el sustituyente y realizando la reacción, y después retirando un grupo protector o convirtiendo el sustituyente en un grupo deseado, según se necesite. Además, un profármaco del compuesto de la presente invención puede producirse, de forma similar a los grupos protectores mencionados anteriormente, introduciendo un grupo específico en un material de partida o compuesto intermedio, o realizando las reacciones usando el compuesto producido de la presente invención. La reacción puede realizarse aplicando un procedimiento conocido públicamente por los expertos en la materia, tal como los procedimientos que se realizan de forma habitual, por ejemplo, esterificación, amidación, deshidratación e hidrogenación.

55 A continuación, se describirá el procedimiento de producción del compuesto de la presente invención. Sin embargo, el procedimiento de producción no se limita a los procedimientos descritos a continuación de ninguna manera.

60 A continuación, se muestra una visión general del procedimiento de producción del compuesto de la presente

invención. Es decir, el compuesto de la presente invención (I) puede producirse, usando un compuesto (I') como material de partida, por un procedimiento que incluye las etapas principales de (1) introducir un grupo heterocíclico "A" en presencia de un catalizador de paladio y (2) realizar un reacción de amidación usando B-H.

[Fórmula química 3]



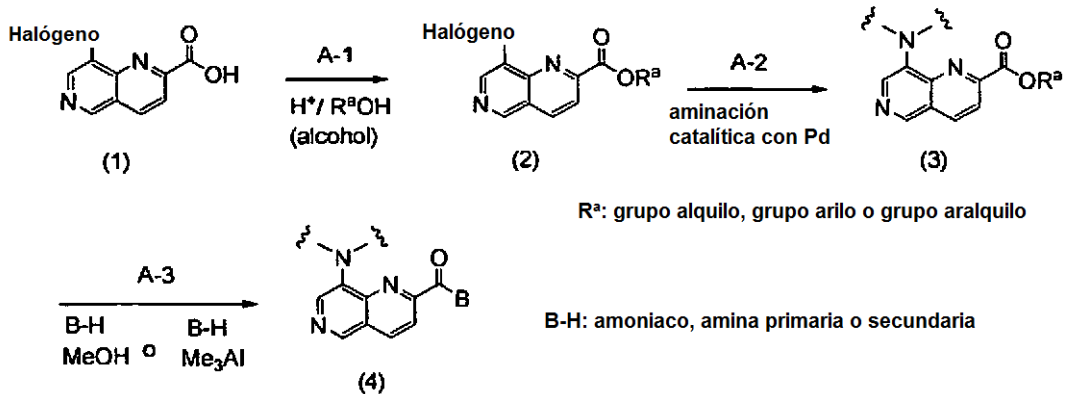
5

Además, el procedimiento de producción en el que el grupo heterocíclico "A" contiene un átomo de nitrógeno como heteroátomo, se describirá en detalle a continuación.

[Fórmula química 4]

Procedimiento Sintético hacia Derivados de Nafteridina

Procedimiento A



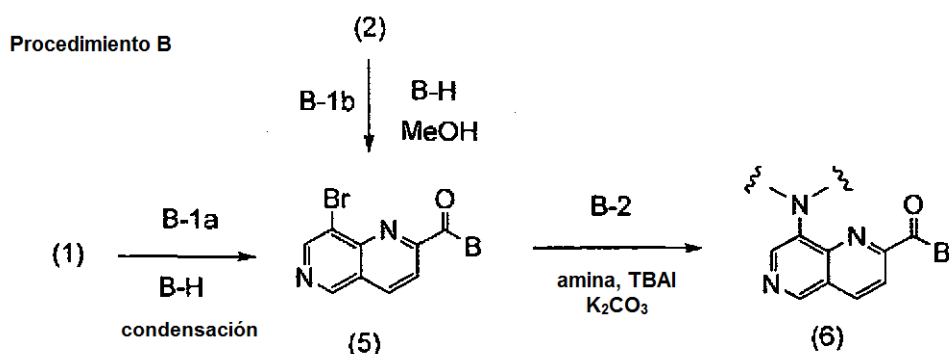
10

El procedimiento de producción A es un procedimiento de producción de un compuesto de nafteridina (4) de la presente invención, que incluye las siguientes etapas:

- A-1: convertir un compuesto (1) en un compuesto (2) mediante una reacción de esterificación de un grupo carboxilo usando un catalizador ácido y similares, en un disolvente de alcohol,
- A-2: hacer reaccionar un compuesto de amina cíclica con el compuesto (2) en presencia de un catalizador de paladio para reemplazar el grupo halógeno en el anillo de nafteridina del compuesto (2) mediante un grupo amino cíclico para producir un compuesto (3) y
- A-3: realizar una reacción de amidación entre el grupo éster del compuesto (3) y una amina para producir el compuesto (4), el compuesto de la presente invención.

[Fórmula química 5]

Procedimiento Sintético hacia Derivados de Nafteridina



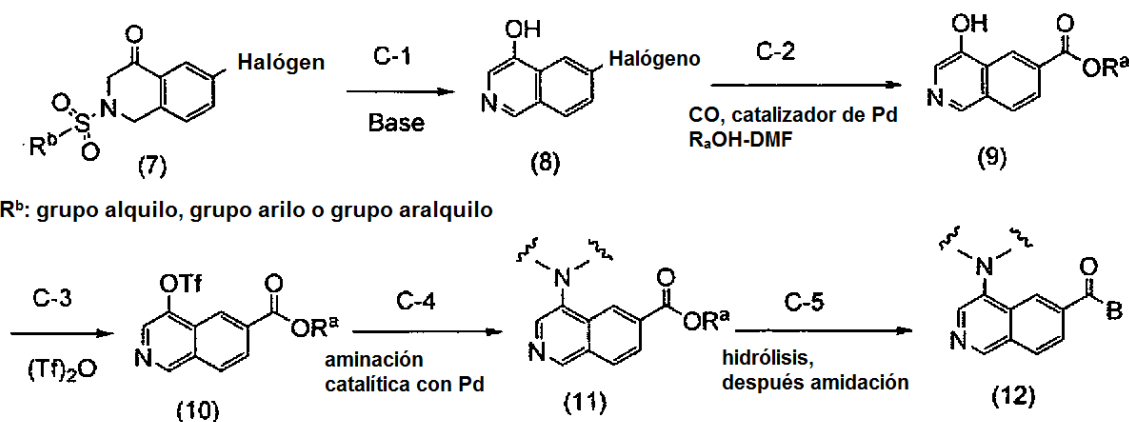
El procedimiento de producción B es un procedimiento para producir un compuesto de naftiridina (6) de la presente invención, que incluye las siguientes etapas:

- 5 B-1a o B-1b: producir un compuesto de amida (5) y
 B-2: realizar una reacción de acoplamiento entre un compuesto de amina cíclica y el compuesto de amida (5) en presencia de una sal de amonio cuaternario, tal como yoduro de tetrabutilamonio y una base, tal como carbonato potásico para producir el compuesto de naftiridina (6), el compuesto de la presente invención.
 B-1a es una etapa de condensación del compuesto (1) con una amina para producir el compuesto de amida (5).
 10 B-1b es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (2) con una amina para reemplazar el grupo éster mediante un grupo amida para producir el compuesto de amida (5).

[Fórmula química 6]

Procedimiento Sintético hacia Derivados de Isoquinolina

Procedimiento C



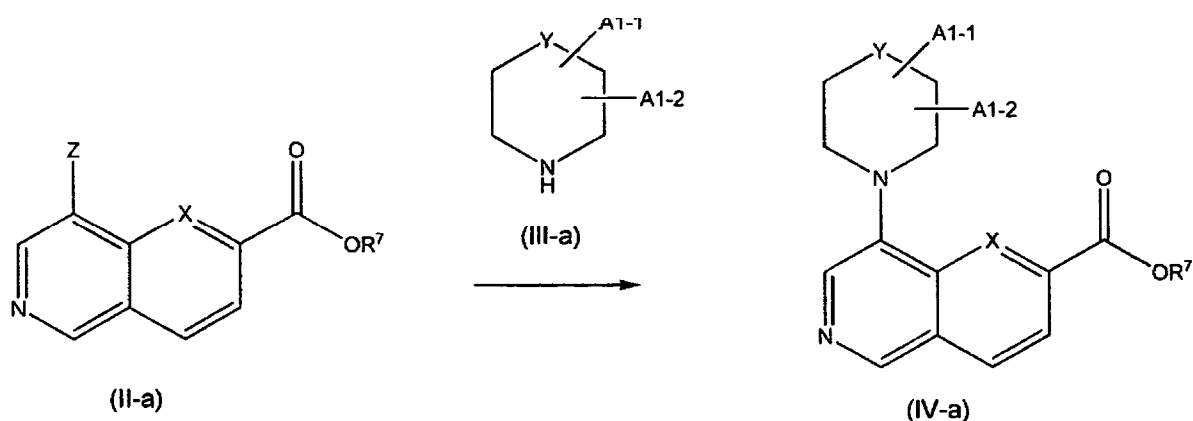
R^b: grupo alquilo, grupo arilo o grupo aralquilo

15 El procedimiento de producción C es un procedimiento para producir un compuesto de isoquinolina (12) del compuesto de la presente invención, que incluye las siguientes etapas:

- C-1: tratar un compuesto (7) con una base para convertirla en un compuesto (8),
 C-2: hacer reaccionar monóxido de carbono y un alcohol con el compuesto (8) en presencia de un catalizador de paladio para producir un compuesto de éster (9),
 20 C-3: trifluorometanosulfonilación del grupo hidroxilo fenólico del compuesto (9) para producir un compuesto (10),
 C-4: de manera similar a A-2, realizar una reacción en el compuesto (10) en presencia de un catalizador de paladio para producir un compuesto (11) y
 C-5: hidrolizar el grupo éster del compuesto (11) para generar un grupo carboxilo y realizar una reacción de condensación entre una amina y el grupo carboxilo para producir el compuesto de isoquinolina (12), el compuesto de la presente invención.

25 A continuación, se explicará la reacción de acoplamiento realizada en presencia de un catalizador de paladio en las etapas A-2 y C-4.

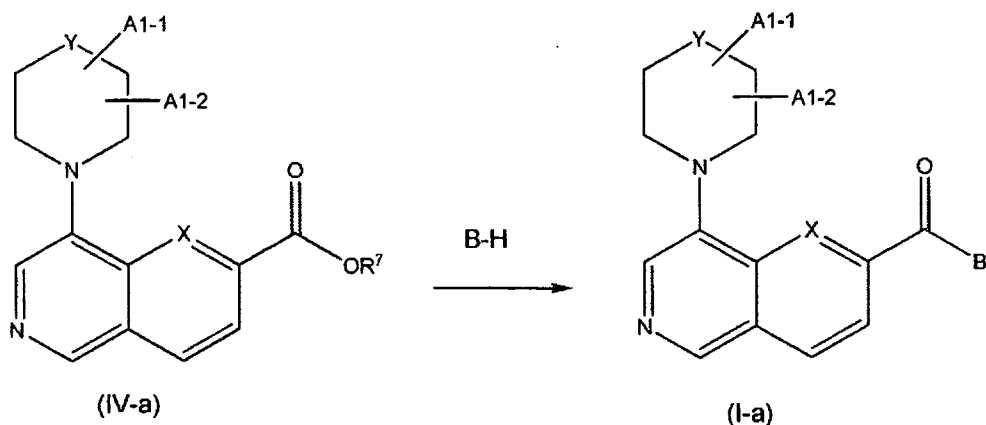
[Fórmula química 7]



- en la que A1-1, A12, B, X e Y se refieren a los mismos grupos que se han descrito anteriormente. R⁷ se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo carboxilo. Z se refiere a un grupo que puede servir como grupo saliente durante la reacción de acoplamiento. Un compuesto disponible en el mercado o un compuesto producido de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 42, 16, 1999, 3023 a 3025, Journal of Medicinal Chemistry, 40, 18, 1997, 2910 a 2921, Bioorg. Med. Chem. 11 (2003) 1451 a 1464, y Tetrahedron, 61 (2005) 8282 a 8287) se usa como un compuesto que tiene la fórmula general (II-a). Un compuesto disponible en el mercado o un compuesto producido de acuerdo con un procedimiento conocido públicamente puede usarse como un compuesto que tiene la fórmula general (III-a).
- 5 Puede producirse un compuesto que tiene la fórmula general (IV-a) a través de una reacción de acoplamiento entre el compuesto que tiene la fórmula general (II-a) y el compuesto que tiene la fórmula general (III-a). Esta reacción de acoplamiento se realiza mientras se caliente en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, una base y un disolvente. Esta reacción de acoplamiento puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, 71, 10, 2006, 3816 a 3821, Chemistry A European Journal, 12, 19, 2006, 5142 a 5148, Organic Letters, 5, 6, 2003, 815 a 818, y Journal of Organic Chemistry, 73, 4, 2008, 1429 a 1434.
- 10
15

La reacción de amidación en las etapas A-3, B-1a, B-1b y C-5.

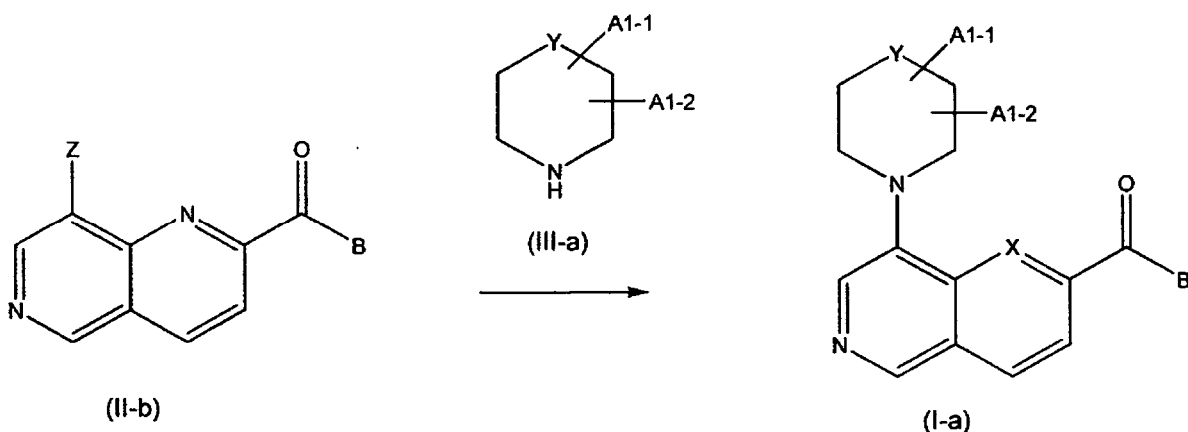
[Fórmula química 8]



- 20 La reacción de amidación se realiza usando un compuesto que tiene la fórmula general (IV-a) y B-H. Esta reacción de amidación puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, Chem. Rev., 1948, 45, 203, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1888, Org. Biol. Chem., 1962, 84, 4457, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 875, y J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7090.

La reacción de acoplamiento en la etapa B-2 se describirá a continuación.

[Fórmula química 9]



en la que A1-1, A1-2, B, X, Y y Z se refieren a los mismos grupos que se han descrito anteriormente.

Un compuesto disponible en el mercado o un compuesto producido de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura se usa como un compuesto que tiene la fórmula general (II-b). Un compuesto disponible en el mercado o un compuesto producido de acuerdo con un procedimiento conocido públicamente puede usarse como un compuesto que tiene la fórmula general (III-a). Puede producirse un compuesto que tiene la fórmula general (I-a) a través de una reacción de acoplamiento entre el compuesto que tiene la fórmula general (II-b) y el compuesto que tiene la fórmula general (III-a). Esta reacción de acoplamiento se realiza mientras se calienta en presencia de una base, una sal de amonio cuaternario y un disolvente, o en ausencia de un disolvente. Esta reacción de acoplamiento puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 7, 2005, 2388 a 2406.

El compuesto de la presente invención producido por el procedimiento mencionado anteriormente puede aislarse y purificarse por un procedimiento conocido públicamente, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccionada y recristalización.

También, en el caso de que el compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención o un intermedio de producción del mismo contenga un carbono asimétrico, existen enantiómeros. Cada uno de estos enantiómeros puede aislarse y purificarse por un procedimiento convencional, tal como cristalización fraccionada (fraccionamiento de sal) en el que un enantiómero se recristaliza con una sal adecuada y cromatografía en columna. Los ejemplos de literatura de referencia para un procedimiento de separación de un enantiómero de racematos incluyen J. Jacques y col., "Enantiomers, Racemates y Resolution, John Wiley And Sons, Inc."

El compuesto de la presente invención es altamente seguro y muestra disposición favorable, y además, tiene una excelente acción promotora de la osteogénesis. Por tanto, el compuesto de la presente invención puede usarse para la prevención o tratamiento (particularmente, tratamiento) de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo tales como la osteoporosis, enfermedad de Paget de los huesos, y osteoartritis, y por tanto es útil.

Cuando se administra el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (particularmente, un ser humano), puede administrarse de forma sistémica o local mediante vía oral o parenteral.

La forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona dependiendo del procedimiento de administración, y se puede producir por procedimientos de preparación normalmente empleados para diversos tipos de formulaciones. Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica oral incluyen un comprimido, una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula, una medicina líquida, una suspensión, una emulsión, un jarabe, y un elixir. Las medicinas en estas formas de dosificación puede prepararse por procedimientos convencionales, usando cualquier agente seleccionado apropiadamente según sea necesario entre aquellos empleados normalmente como aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente de hinchamiento, un auxiliar de hinchamiento, un agente de recubrimiento, un plastificante, un estabilizante, un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un emulsionante, un edulcorante, un conservante, un tampón, un diluyente, y un humectante.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica parenteral incluyen una inyección, una pomada, un gel, una crema, un emplasto, un aerosol, un inhalante, una pulverización, un colirio, unas gotas nasales, y un supositorio. Las medicinas en estas formas de dosificación pueden prepararse por procedimientos convencionales, usando cualquier agente seleccionado apropiadamente según sea necesario entre aquellos empleados normalmente como aditivos tales como un estabilizante, un antiséptico, un agente solubilizante, un humectante, un conservante, un antioxidante, una fragancia, un agente gelificante, un neutralizante, un agente solubilizante, un tampón, un agente isotónico, un tensioactivo, un colorante, un tampón, un potenciador de la viscosidad, un humectante, una carga, un promotor de la absorción, un agente de suspensión, y un aglutinante.

La dosis del compuesto que tiene fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía

dependiendo de los síntomas, edad, peso corporal, y el tipo, dosis, etc. de un fármaco a administrar en combinación. Sin embargo, normalmente, el compuesto que tiene fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra preferentemente en un intervalo de 0,001 mg a 1000 mg, en términos de la cantidad de compuesto que tiene fórmula general (I), por adulto (supuesto en un peso de aproximadamente 60 kg) por dosis, de forma sistémica o local, de una a varias veces al mes, de una a varias veces a la semana, o de una a varias veces al día, por vía oral o parenteral, o mediante vía intravenosa de forma continua durante una a 24 horas al día.

Además, pueden usarse otros ingredientes activos en combinación con la composición farmacéutica de la presente invención según sea necesario siempre que dicho ingrediente activo no altere la eficacia de la presente invención.

La presente invención también abarca un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir/tratar las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

La presente invención abarca adicionalmente el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la producción de la composición farmacéutica mencionada anteriormente.

(Ejemplo de formulación 1) Polvo

Se mezclan cinco gramos del compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa, y 100 g de almidón de maíz mediante una mezcladora para dar un polvo.

(Ejemplo de formulación 2) Gránulo

Se mezclan cinco gramos del compuesto de la presente invención, 865 g de lactosa, y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, seguido de la adición de 300 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa y granula usando un equipo de granulación por extrusión, y después se seca para dar un gránulo.

(Ejemplo de formulación 3) Comprimido

Se mezclan cinco gramos del compuesto de la presente invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina, y 1 g de estearato de magnesio mediante una mezcladora, seguido de formación de comprimidos usando una máquina de comprimidos para dar un polvo.

(Ejemplo de ensayo)

(Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de diferenciación de osteoblastos

Se usaron células ST2, células estromáticas derivadas de médula ósea murina, (obtenidas de RIKEN).

En este ensayo, se usó medio α -MEM (obtenido de GIBCO BRL nº Cat. 10370-021) que contenía un 10% (v/v) de suero ternera fetal inactivado (obtenido de Hyclone Laboratories, Inc.) y un 1% (v/v) de penicilina-estreptomina líquida (obtenida de GIBCO BRL nº Cat. 15140-122) (a partir de ahora, abreviado como 10%-FBS- α MEM). En este ensayo, todo el cultivo se realizó en una incubadora de CO₂ (37 °C, humedad del 95%, CO₂ al 5%).

Las células mencionadas anteriormente se separaron con 2 ml de una solución de tripsina al 0,25% (obtenida de GIBCO BRL nº Cat. 15050-065) y se dispersaron en 10 ml de 10%-FBS- α MEM. Posteriormente, las células se recogieron por centrifugación (25 °C, 800 rpm, cinco minutos). Después, se preparó una suspensión celular que contenía 40000 de las células/ml de 10%-FBS- α MEM. La suspensión celular después se distribuyó en placas de 96 pocillos (el producto de Falcon), 100 ml por pocillo, a una densidad de 4000 células/pocillo, seguido de cultivo durante 24 horas. A los pocillos excepto el pocillo descrito a continuación que contenía un grupo de control, el compuesto se distribuyó a concentraciones finales de 0,01, 0,03, 0,1, y 0,3 μ g/ml. Al pocillo del grupo de control, se distribuyó DMSO a una concentración final del 0,1% (v/v). Después de cuatro días de cultivo, se midió la actividad de fosfatasa alcalina (ALP) en cada grupo.

La medición de la actividad ALP se realizó del siguiente modo. Es decir, se retiró completamente el medio en cada pocillo de las placas de cultivo. Cada pocillo después se lavó distribuyendo 100 μ l de tampón fosfato de Dulbecco (obtenido de GIBCO BRL nº Cat. 14190-144) y después retirándolo. Se preparó una solución de lisado celular que contenía MgCl₂ 10 mM y TritonX-100 (Sigma) al 2% (v/v) y se distribuyó a 50 μ l/pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se preparó una solución sustrato de ALP que contenía dietanolamina 50 mM (Wako pure chemical industries, Ltd., nº Cat. 099-03112) y fosfato de p-nitrofenilo 20 mM (Wako pure chemical industries, Ltd., nº Cat. 147-02343) y se distribuyó a 50 μ l/pocillo, y se dejó que las placas reposaran a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia mediante un lector de microplaca (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Ajustando el valor de medición del grupo de control de cada placa al 100%, se calculó el aumento (%) en la actividad fosfatasa alcalina en el grupo de adición de compuesto de ensayo, que se evaluó como el grado de diferenciación de osteoblastos.

En este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 12, 15 a 21, 23, 24, 28, 32, 34 a 50, 52 a 57, 59 a 85, 87, 89,

91 a 95, 97, 99, 100, 102 a 106, y 108 a 117 mostraron un aumento del 200% o más en la actividad fosfatasa alcalina a 0,03 µg/ml.

(Ejemplo de ensayo 2) Ensayo de inhibición de la formación de osteoclastos

5 Se adquieren ratones ICR de dieciocho días de edad de Japan SLC, Inc. y se usan en el siguiente experimento. Los ratones se sacrifican por dislocación cervical, y se escinden el fémur izquierdo y derecho y la tibia. Después de retirar los tejidos adyacentes, el fémur y la tibia así escindidos se pican con tijeras. Al fémur y la tibia así picados, se añaden 10 ml de 15%-FBS-αMEM, seguido de agitación durante un minuto. Posteriormente, se recoge el sobrenadante, que se filtra a través de un tamiz celular (Becton, Dickinson and Company). Después, se prepara una suspensión de 500 miles de células/ml de 15%-FBS-αMEM. La suspensión celular después se distribuye en microplacas de 96 pocillos, 100 µl por pocillo, a una densidad de 50000 células/pocillo, seguido de cultivo durante 24 horas. Se distribuye vitamina D3 activada (Sigma, nº Cat. D1530) en cada pocillo a una concentración final de 20 nM. A los pocillos excepto el pocillo descrito a continuación que contiene un grupo de control, se distribuye el compuesto a concentraciones finales de 0,01, 0,03, 0,1, y 0,3 µg/ml. Al pocillo del grupo de control, se distribuye DMSO a una concentración final del 0,1% (v/v). Después de cinco días de cultivo, se mide la actividad de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) en cada grupo.

10 La medición de la actividad TRAP se realiza del siguiente modo. Es decir, se retira completamente el medio en cada pocillo de las placas de cultivo. Cada pocillo después se lava distribuyendo 100 µl de tampón fosfato de Dulbecco (obtenido de GIBCO BRL nº Cat. 14190-144) y después retirándolo. Se añade una mezcla de acetona:etanol (1:1) a los pocillos y se deja durante un minuto para la fijación. La mezcla de fijación después se retira y se realiza la tinción usando un kit de fosfatasa ácida de leucocitos (Sigma, nº Cat. 387-A) a 37 °C durante 30 minutos. Después de retirar el líquido de tinción, se distribuyen 100 µl de dodecil sulfato sódico al 10% (Wako pure chemical industries, Ltd. nº Cat. 191-07145), seguido de agitación durante cinco minutos. Posteriormente, se mide la absorbancia mediante un lector de microplaca (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Ajustando el valor de medición del grupo de control de cada placa al 100%, se calcula la disminución (%) en la actividad TRAP en el grupo de adición de compuesto de ensayo, que se evalúa como la actividad inhibidora de formación de osteoclastos.

(Ejemplo de ensayo 3) Efecto sobre la densidad ósea

Se adquirieron ratas hembra F344 de ocho a doce semanas de edad de Charles River Laboratories y se usaron en el siguiente experimento. Se anestesió a las ratas con una administración intraperitoneal de 40 mg/kg de Somnopentil (Kyoritsu Seiyaku Corporation), y después se realizó la ooforectomía o la cirugía simulada. Desde el día después de la cirugía, se administró por vía oral una suspensión del compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5% (Wako pure chemical industries, Ltd. nº Cat. 133-14255) una vez al día, seis días a la semana. De seis a ocho semanas después de la administración, se sacrificó a las ratas retirándoles toda la sangre de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentil, y se escindió el fémur izquierdo y derecho.

Después de retirar los tejidos blandos, se midió la densidad ósea del fémur así escindido mediante un aparato de DXA, DCS-600R (Aloka Co., Ltd.). La densidad ósea se evaluó en el fémur completo así como en tres secciones iguales de fémur complejo, concretamente el extremo proximal, el cuerpo, y el extremo distal.

En este ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3, 4, 7, 12, 15, y 17 aumentaron significativamente la densidad ósea a 3 mg/kg.

(Ejemplo de ensayo 4) Efecto sobre la curación de fracturas

40 Se adquieren ratas hembra F344 de doce semanas de edad de Charles River Laboratories y se usan en el siguiente experimento. Bajo anestesia con Somnopentil, se realiza cirugía ósea de acuerdo con el procedimiento de Li y col. (J. Bone Miner. Res 1999, 14: 969 a 979). Desde el día después de la cirugía, se administra por vía oral una suspensión del compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5% (Wako pure chemical industries, Ltd. nº Cat.133-14255) una vez al día, seis días a la semana. De seis a 86 semanas después de la administración, se sacrifica a las ratas retirándoles toda la sangre de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentil, y se escinde el fémur.

Después de retirar los tejidos blandos, se mide la densidad ósea del fémur así escindido mediante un instrumento de medición de la resistencia ósea, MZ-500D (Maruto Instrument Co., Ltd.). Se realiza un ensayo flexión de tres puntos, y se evalúa la resistencia a la carga máxima.

50

Ejemplos

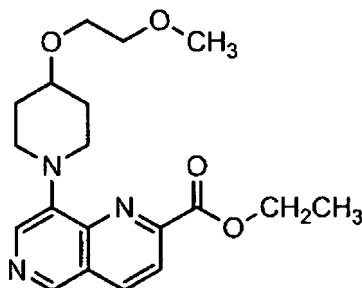
<Ejemplo 1>

8-[4-(2-Metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

(1a) 8-[4-(2-Metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

5

[Fórmula química 10]



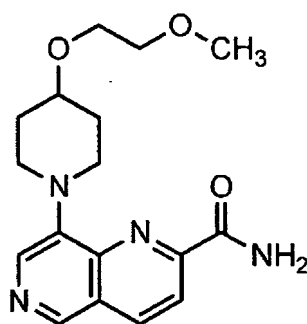
10

Se disolvió 4-(2-metoxietoxi)piperidina (239 mg, 1,50 mmol) en tolueno (1,0 ml), a lo que después se le añadieron 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (281 mg, 1,00 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (91,6 mg, 0,100 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (78,7 mg, 0,200 mmol) y carbonato potásico (polvo, 415 mg, 3,00 mmol), seguido de agitación a 100 °C durante tres horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, el líquido de reacción resultante se filtró con succión mientras se lavaba con diclorometano. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 30:70 - 0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0 - 95:5, V/V) para dar el compuesto del título deseado (159 mg, rendimiento 44%). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (3H, dt, J = 12,8, 5,8 Hz), 1,96-2,05 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,58-3,61 (2H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 3,91-3,97 (2H, m), 4,49 (2H, c, J = 7,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,90 (1H, s).

15

(1b) 8-[9-(2-Metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 11]



20

Al 8-[4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (158 mg, 0,440 mmol) producido en el Ejemplo 1 (1a), se le añadió una solución de amoníaco 7 M/metanol (25 ml, 175 mmol), seguido de agitación a 65 °C durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, el líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 30:70 - 0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0 - 95:5, V/V). Se añadió éter dietílico a la sustancia amorfa así obtenida. Un precipitado sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título deseado (126 mg, rendimiento 87%).

25

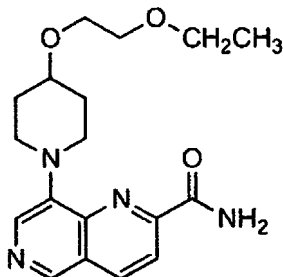
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,72-1,81 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,46-3,49 (2H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 7,82 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 331 (M+H)⁺

30

<Ejemplo 2>

8-[4-(2-Etoxi)etoxi]piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 12]



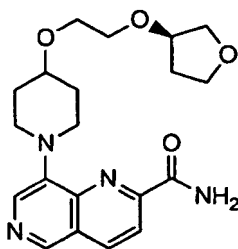
5 Usando 4-(2-etoxi)etoxipiperidina (1,66 g, 9,56 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (2,07 g, 7,35 mmol), se obtuvo el compuesto deseado (1,31 g, rendimiento 52%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,47 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,50-3,62 (5H, m), 3,75-3,81 (2H, m), 7,82 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,31 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 345 (M+H)⁺

<Ejemplo 3>

8-(4-{2-[(3R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 13]



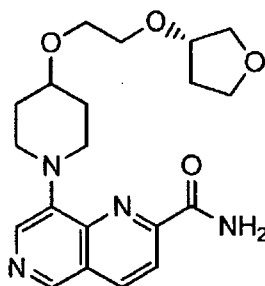
15 Usando 4-{2-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidina (1,56 g, 7,27 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (1,57 g, 5,59 mmol), el compuesto del título deseado (838 mg, rendimiento 38%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).

20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,73-1,81 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,50-3,81 (11H, m), 4,14-4,18 (1 H, m), 7,82 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 387 (M+H)⁺

<Ejemplo 4>

8-(4-{2-[(3S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 14]



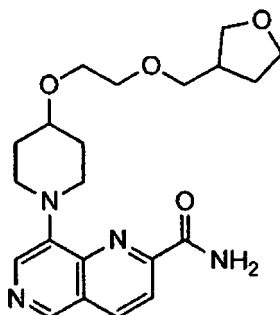
Usando 4-{2-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidina (1,52 g, 7,07 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2- carboxilato de etilo (1,53 g, 5,44 mmol), el compuesto del título deseado (842 mg, rendimiento 40%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,73-1,81 (2H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,50-3,80 (11H, m), 4,14-4,18 (1 H, m), 7,82 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 387 (M+H)⁺

<Ejemplo 5>

8-{4-[2-(Tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 15]



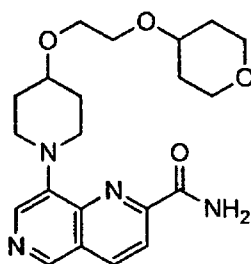
10 Usando 4-[2-(tetrahidrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidina (1,52 g, 6,16 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (1,33 g, 4,73 mmol), el compuesto del título deseado (688 mg, rendimiento 37%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).

15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,48-1,55 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,87-1,95 (1H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,38-3,44 (2H, m), 3,53-3,63 (6H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 7,83 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 8,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,04 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 401 (M+H)⁺

<Ejemplo 6>

8-{4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

20 [Fórmula química 16]



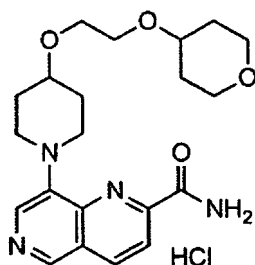
Usando 4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidina (1,00 g, 4,37 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2- carboxilato de etilo (812 mg, 2,91 mmol), el compuesto del título deseado (400 mg, rendimiento 34%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,35-1,44 (2H, m), 1,73-1,89 (4H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,49-3,63 (6H, m), 3,73-3,83 (4H, m), 7,82 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 401 (M+H)⁺

<Ejemplo 7>

Clorhidrato de 8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 17]



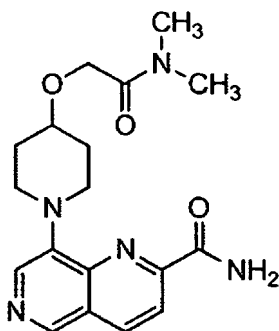
- 5 Se disolvió 8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida (400 mg, 1,00 mmol) producida en el Ejemplo 6 en etanol (8 ml), a lo que después se le añadió lentamente una solución de ácido clorhídrico 4 M/dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se cristalizó en etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título deseado (368 mg, rendimiento 84%).
- 10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,32-1,47 (2H, m), 1,74-1,90 (4H, m), 2,04-2,16 (2H, m), 3,26-3,38 (4H, m), 3,47-3,69 (6H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 3,85-3,94 (2H, m), 7,90 (1H, s a), 8,11 (1H, s), 8,34 (1H, s a), 8,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,22 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 401 (M+H)⁺

<Ejemplo 8>

8-{4-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

15

[Fórmula química 18]

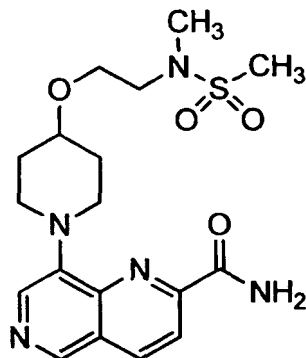


- Usando 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidina (5,3 g, 28,4 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (4 g, 14,2 mmol), el compuesto del título deseado (1,05 g, rendimiento 21%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).
- 20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,75-1,88 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,09-3,20 (2H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 3,71-3,84 (2H, m), 4,21 (2H, s), 7,81 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 358 (M+H)⁺

<Ejemplo 9>

8-[4-{2-[Metil(metilsulfonyl)amino]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 19]

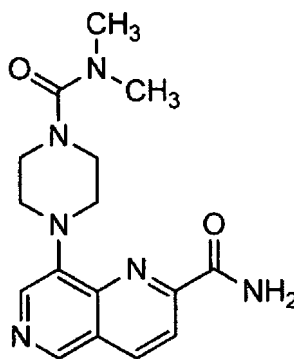


- 5 Usando 4-{2-[metil(metilsulfonyl)amino]etoxi}piperidina (1,0 g, 4,25 mol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (600 mg, 2,14 mmol), el compuesto del título deseado (115 mg, rendimiento 13%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,74-1,85 (2H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,11-3,22 (2H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,56-3,68 (3H, m), 3,74-3,83 (2H, m), 7,82 (1H, s a), 7,98 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s),
 10 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 408 (M+H)⁺

<Ejemplo 10>

8-[4-(Dimetilcarbamoyl)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 20]



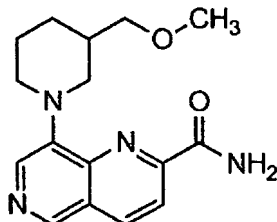
- 15 Usando 4-(dimetilcarbamoyl)piperazina (560 mg, 3,56 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,78 mmol), el compuesto del título deseado (97 mg, rendimiento 17%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,80 (6H, s), 3,39-3,50 (8H, m), 7,83 (1H, s a), 7,96 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,04 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 329 (M+H)⁺

20

<Ejemplo 11>

8-[3-(Metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 21]

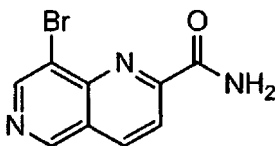


- 5 Usando 3-(metoximetil)piperidina (416 mg, 3,22 mmol) y 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (600 mg, 2,13 mmol), el compuesto del título deseado (160 mg, rendimiento 25%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a) y el Ejemplo 1 (1b).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,08-1,31 (1H, m), 1,72-1,91 (3H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,64-2,74 (1H, m), 2,91-3,06 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,30-3,38 (2H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 7,94 (1H, s a), 8,06 (1H, s a), 8,25(1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,97 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 301 (M+H)⁺
- 10

<Ejemplo 12>

8-Piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida (12a) 8-Bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 22]

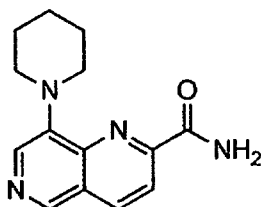


- 15 Se suspendió ácido 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxílico (25,0 g, 98,8 mmol) en diclorometano (900 ml), a lo que después se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (24,0 g, 148 mmol). La mezcla resultante se agitó durante seis horas hasta que fue homogénea. Al líquido de reacción resultante se le añadió una solución de amoníaco 0,5 M/dioxano (988 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.
 El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió agua (400 ml). Un precipitado sólido se recogió por filtración. El sólido resultante se secó y después se suspendió en metanol (400 ml) para dar un polvo. El polvo se recogió de nuevo por filtración y después se secó para dar el compuesto del título deseado (22,8 g, rendimiento 92%). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,09 (1H, s a), 8,14 (1H, s a), 8,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,11 (1H, s), 9,50 (1H, s). EM (EI⁺) m/z: 251, 253 (M)⁺
- 20

(12b) 8-Piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida

25

[Fórmula química 23]



- Se disolvió la 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (22,4 g, 99 mmol) producida en el Ejemplo 12 (12a) en piperidina (152 g, 1,78 mol), a lo que después se le añadieron carbonato potásico (36,9 g, 267 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (11,8 g, 99 mmol), seguido de agitación a 110 °C durante cuatro horas. Se retiró piperidina por destilación a presión reducida. Se añadieron tolueno y agua al residuo así obtenido, y la mezcla resultante se repartió (el pH de la fase acuosa se ajustó a débilmente básica). La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y después se combinó con la fase de tolueno. La mezcla resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó secuencialmente por cromatografía en columna de fase normal sobre gel de sílice ((después de dejar fluir a través hexano:acetato de etilo, 50:50, aplicar acetato de etilo:metanol, 100:0 - 90:10, V/V), cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 0:100, V/V) y cromatografía de fase inversa en columna
- 30
- 35

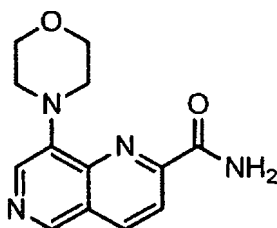
sobre gel de sílice (agua:acetonitrilo, 90:10 - 60:40, V/V) para dar el compuesto del título deseado (15,7 g, rendimiento 69%).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,60-1,69 (2H, m), 1,76-1,85 (4H, m), 3,37-3,45 (4H, m), 7,80 (1H, s a), 8,03 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,99 (1H, s). EM (EI^+) m/z: 256 (M) $^+$.

5 <Ejemplo 13>

8-Morfolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 24]



10 Usando 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (2,02 g, 8,0 mmol) producida en el Ejemplo 12 (12a), el compuesto del título deseado (1,10 g, rendimiento 53%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 (12b).

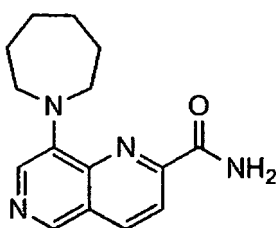
RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 3,43-3,49 (4H, m), 3,88-3,93 (4H, m), 7,82 (1H, s a), 7,96 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,05 (1H, s). EM (FAB^+) m/z 259 (M+H) $^+$

<Ejemplo 14>

8-(Azepan-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

15

[Fórmula química 25]



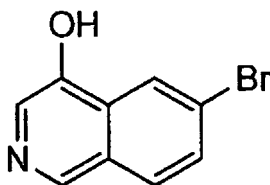
Usando 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (201 mg, 0,8 mmol) producido en el Ejemplo 12 (12a), el compuesto del título deseado (55 mg, rendimiento 26%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 (12b).

20 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,53-1,66 (4H, m), 1,83-1,96 (4H, m), 3,80 (4H, t, J = 5,7 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,96 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,19 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (1H, s). EM (FAB^+) m/z 259 (M+H) $^+$

<Ejemplo 15>

4-(4-Fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida (15a) 6-Bromo-4-hidroxiisoquinolina

[Fórmula química 26]



25 Se produjo 6-bromo-2-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroisoquinolina-4(1H)-ona (29 g, 79,2 mmol) a partir de bromuro de 4-bromobencilo de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron 61 (2005) 8282 a 8287, y después se suspendió en etanol (300 ml). A la mezcla resultante, se le añadió una solución de etóxido sódico al 21%/etanol (88,6 ml, 238 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Al líquido de reacción resultante se le añadió ácido clorhídrico 5 M (aproximadamente 50 ml) para neutralización, y después se retiró etanol por destilación a presión reducida. Un precipitado sólido se recogió por filtración. El sólido se secó y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol, 100:0 - 50:50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (13,2 g, rendimiento 75%).

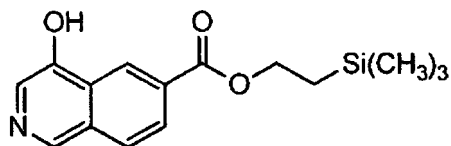
30

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,11 (1H, s), 8,25-8,27 (1H, m), 8,82

(1H, s), 10,62 (1H, s).

(15b) 4-hidroxiisoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

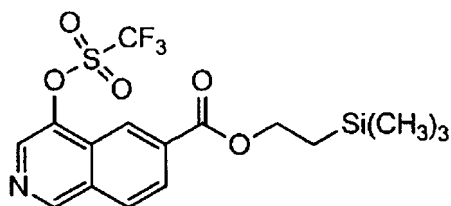
[Fórmula química 27]



- 5 Se disolvió 6-bromo-4-hidroxiisoquinolina (15,7 g, 70,0 mmol) producida en el Ejemplo 15 (15a) en dimetilformamida (100 ml) a lo que después se le añadieron 2-trimetilsililetanol (100 ml), diisopropiletilamina (27,1 g, 210 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (8,67 g, 21,0 mmol) y cloruro de paladio (3,72 g, 21,0 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante ocho horas en una atmósfera de dióxido de carbono. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo así obtenido y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ((un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo - 1:1) : metanol, 100:0 - 70:30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (17,3 g, rendimiento 85,4%).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,11 (9H, s), 1,11-1,24 (2H, m), 4,46-4,55 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,09 (1H, s).
- 15

(15c) 4-[[Trifluorometil]sulfonyloxi]isoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

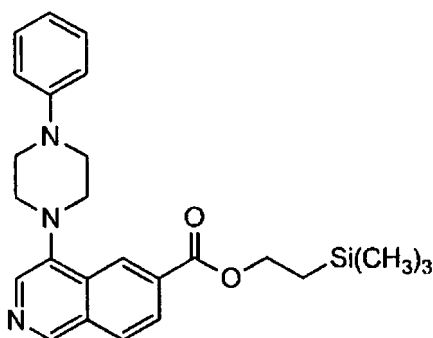
[Fórmula química 28]



- 20 Se disolvió 4-hidroxiisoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (15,0 g, 51,8 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15b) en diclorometano (300 ml), a lo que después se le añadió piridina (10,2 g, 130 mmol). El líquido de reacción resultante se enfrió a -25 °C, a lo que se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (16,8 g, 59,6 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una hora mientras se agitaba. El líquido de reacción resultante se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 75:25, V/V) para dar el compuesto del título deseado (17,0 g, rendimiento 78%). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,12 (9H, s), 1,16-1,28 (2H, m), 4,48-4,63 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,66 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,35 (1H, s).
- 25

(15d) 4-(4-Fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

[Fórmula química 29]



- 30 Se disolvió 4-fenilpiperazina (1,90 ml, 12,5 mmol) en tolueno (8,5 ml), a lo que después se le añadieron 4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]isoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (3,50 g, 8,30 mmol) producido en el

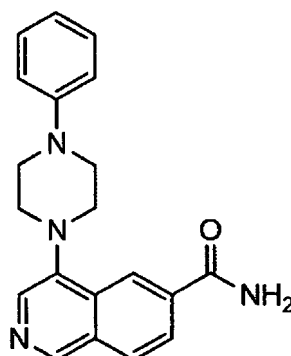
Ejemplo 15 (15c), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (760 mg, 0,83 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (654 mg, 1,66 mmol) y carbonato potásico (3,44 g, 24,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, el líquido de reacción se filtró y el disolvente se retiró por destilación. El residuo así obtenido se purificó secuencialmente por

5 cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 50:50, V/V) y cromatografía en columna de fase normal sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 80:20 - 20 : 80, V/V) para dar el compuesto del título deseado (2,37 g, rendimiento 66%).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,11 (9H, s), 1,16-1,21 (2H, m), 3,36-3,41 (4H, m), 3,49-3,54 (4H, m), 4,49-4,53 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 8,2, 7,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,05 (1H, s). EM (IEN⁺) m/z: 434 (M+H)⁺

(15e) 4-(4-Fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 30]



15 Se disolvió 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,37 g, 5,47 mmol) producido en el Ejemplo 3 (3d) en tetrahidrofurano (27 ml), a lo que después se le añadió una solución 1,0 M fluoruro de n-tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (16,4 ml, 16,4 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en N,N-

20 dimetilformamida (47 ml) en una atmósfera de nitrógeno, a lo que se le añadieron cloruro de amonio (2,92 g, 54,7 mol), trietilamina (9,14 ml, 65,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (251 mg, 1,64 mmol) y clorhidrato de N-[3-dimetilaminopropil]-N'-etilcarbodiimida (5,24 g, 27,3 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. El líquido de reacción resultante se filtró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 50:50 - 0:100, V/V) y se recristalizó en un disolvente mixto de etanol-diclorometano para dar el compuesto del título deseado (1,13 g, rendimiento 62%).

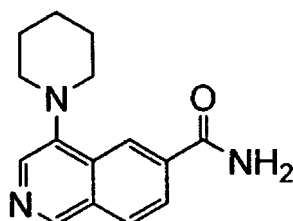
25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,28-3,32 (4H, m), 3,44-3,98 (4H, m), 6,84 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 8,3, 7,2 Hz), 7,65 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (1H, s), 8,33 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,10 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 333 (M+H)⁺

<Ejemplo 16>

4-(Piperidin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida

30

[Fórmula química 31]



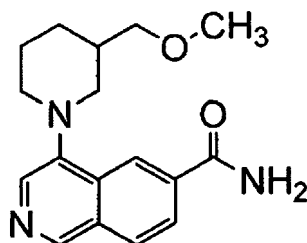
Usando piperidina (2,4 ml, 24 mmol) y 4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (5 g, 12 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (1,18 g, rendimiento 39%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 15(15d) y el Ejemplo 15 (15e).

35 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,61-1,68 (2H, m), 1,79-1,84 (4H, m), 3,06-3,12 (4H, m), 7,60 (1H, s a), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 9,02 (1H, s). EM (EI⁺) m/z: 255 (M⁺)

<Ejemplo 17>

4-[3-(Metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 32]

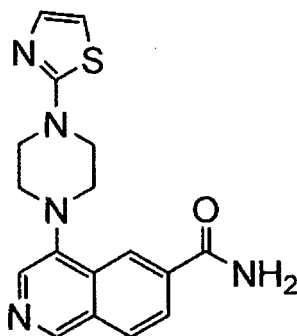


- 5 Usando 3-(metoximetil)piperidina (185 mg, 1,43 mmol) y 4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (300 mg, 0,71 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (57 mg, rendimiento 27%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en los Ejemplos 15(15d) y 15 (15e) .
 10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,15-1,29 (1H, m), 1,76-1,91 (3H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,27-3,39 (4H, m), 7,61 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (EI+) m/z 299 (M⁺)

<Ejemplo 18>

4-[4-(1,3-Tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 33]

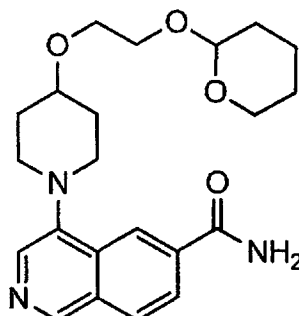


- 15 Usando (1,3-tiazol-2-il)piperazina (241 mg, 1,42 mmol) y 4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (400 mg, 0,949 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (127 mg, rendimiento 41%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en los Ejemplos 15(15d) y 15 (15e) .
 20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,25-3,31 (4H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,30 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 8,56 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 340 (M+H)⁺

<Ejemplo 19>

4-{4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 34]

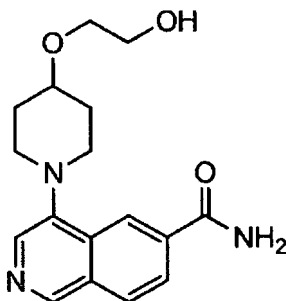


5 Usando 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina (545 mg, 2,38 mmol) y 4-
 10 {{{(trifluorometil)sulfonyl}oxi}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (668 mg, 1,59 mmol) producido en el
 Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (330 mg, rendimiento 61%) se obtuvo por el mismo procedimiento
 que en los Ejemplos 15(15d) y 15(15e). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,42-1,53 (4H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,70-1,89 (3H,
 m), 2,05-2,14 (2H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,51-3,66 (4H, m), 3,72-3,84 (2H, m),
 4,62-4,65 (1H, m), 7,64 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, s a), 8,51
 (1H, s), 9,04 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 400 (M+H)⁺

<Ejemplo 20>

4-[4-(2-Hidroxietoxi)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 35]



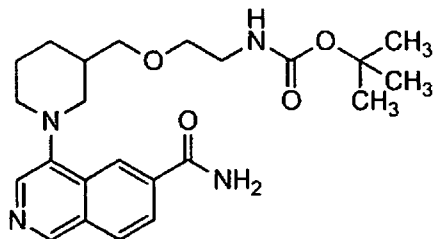
15 Se disolvió 4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida (330 mg, 0,83 mmol)
 producido en el Ejemplo 19 en metanol-agua (90:10, V/V, 15 ml), a lo que después se le añadió ácido monohidrato
 p-toluenosulfónico (213 mg, 1,24 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de
 20 la adición de trietilamina (300 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se
 purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol, 100:0 - 80:20, V/V) para
 dar el compuesto del título deseado (160 mg, rendimiento 61%).
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,76-1,86 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,50-3,61 (5H,
 m), 4,58-4,61 (1H, m), 7,63 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s), 8,31 (1H, s a),
 8,50 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 316 (M+H)⁺.

25

<Ejemplo 21>

(2-[[1-(6-Carbamoilisoquinolin-4-il)piperidin-3-il]metoxi]etil)carbamato de *terc*-butilo

[Fórmula química 36]

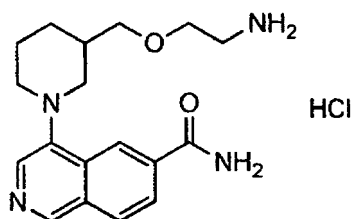


- 5 Usando [2-(piperidin-3-iletoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (572 mg, 2,21 mmol) y 4-
 10 {{{(trifluorometil)sulfonil}oxi)isoquinolina-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (733 mg, 1,74 mmol) producido en el
 Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (497 mg, rendimiento 54%) se obtuvo por el mismo procedimiento
 que en los Ejemplos 15(15d) y 15(15e). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,37 (11H, s), 1,79-1,94 (2H, m), 2,21-2,34 (1H, m), 2,87
 (1H, s a), 2,97-3,07 (1H, m), 3,20-3,41 (4H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 3,73 (1H, s a), 4,84 (1H, s a),
 5,90 (1H, s a), 6,86 (1H, s a), 7,95-8,08 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,99 (1H, s). EM (EI+) m/z: 429 (M+H)⁺

<Ejemplo 22>

Clorhidrato de 4-{3-[(2-aminoetoxi)metil]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 37]

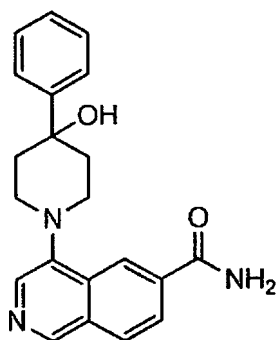


- 15 Se disolvió (2-[[1-(6-carbamoilisoquinolin-4-il)piperidin-3-il]metoxi]etil)carbamato de *terc*-butilo (158 mg, 0,368 mmol)
 producido en el Ejemplo 21 en dioxano (5 ml), a lo que se le añadió una solución 4 M ácido clorhídrico/dioxano (2
 ml), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, el
 disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título deseado (148 mg, rendimiento
 100%).
 20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,19-1,38 (1H, m), 1,78-1,96 (2H, m), 2,13-2,29 (1H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,44-3,67 (8H,
 m), 7,89 (1H, s), 7,98 (2H, s), 8,24-8,33 (1H, m), 8,46-8,64 (2H, m), 9,48 (1H, s). EM (EI+) m/z: 329 (M+H)⁺

<Ejemplo 23>

4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 38]



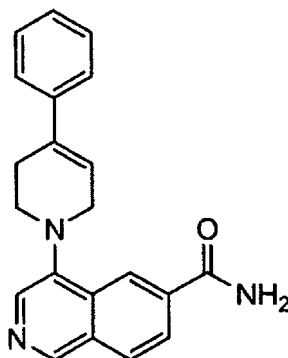
Usando 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (193 mg, 1,09 mmol) y 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (314 mg, 0,746 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (200 mg, rendimiento 60%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en los Ejemplos 15(15d) y 15(15e).

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,79-1,87 (2H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 3,24-3,38 (4H, m), 5,07 (1H, s), 7,26 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,39 (2H, dd, J = 7,7, 7,3 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,63 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 9,04 (1H, s). EM (EI+) m/z: 348 (M+H)⁺

<Ejemplo 24>

4-(4-Fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)isoquinolina-6-carboxamida

[Fórmula química 39]



10

Se disolvió 4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida (134 mg, 0,386 mmol) producida en el Ejemplo 23 en ácido trifluoroacético (1 ml)/diclorometano (1,5 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 50:50 - 0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (108 mg, rendimiento 85%).

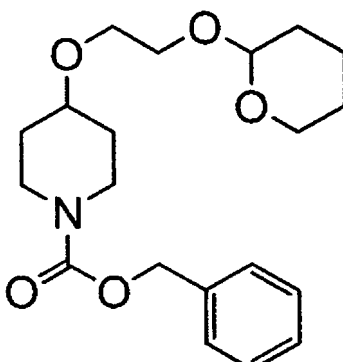
15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,74-2,84 (2H, m), 3,35-3,54 (2H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 6,42 (1H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,40 (2H, dd, J = 7,7, 7,3 Hz), 7,56 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,62 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,07 (1H, s). EM (EI+) m/z: 330 (M+H)⁺

<Ejemplo de Referencia 1>

20 4-[2-{Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi}etoxi]piperidina

(1a) 4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 40]



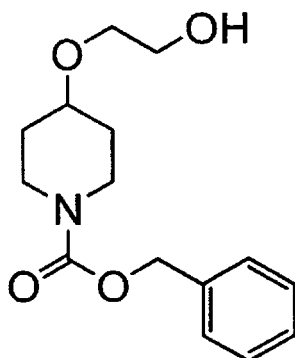
25 Se disolvió 4-metilbencilsulfonato de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etilo (49,8 g, 166 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 ml), a lo que después se le añadió 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de bencilo (31,1 g, 132 mmol). Además, se añadió de una sola vez hidruro sódico (contenido 55%) (7,23 g, 166 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno.

30 Al líquido de reacción resultante, se le añadieron diclorometano y agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 50:50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (45,6 g, rendimiento 95%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,49-1,62 (6H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 1,78-1,88 (3H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,45-3,66 (5H, m), 3,74-3,90 (4H, m), 4,64 (1H, t, $J = 3,7$ Hz), 5,12 (2H, s), 7,29-7,38 (5H, m).

(1b) 4-(2-Hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 41]



5

Se disolvió 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (45,6 g, 125 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1a) en metanol, a lo que se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (11,9 g, 62,7 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas.

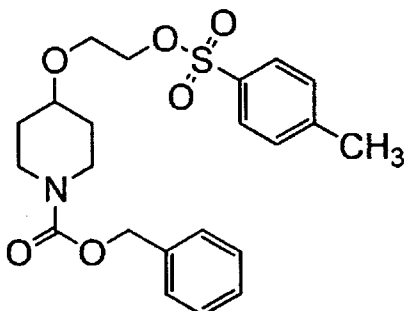
Al líquido de reacción resultante, se le añadió bicarbonato sódico (en polvo) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un precipitado sólido se retiró por filtración mientras se lavaba con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 60:40 - 0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (29,1 g, rendimiento 83%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,52-1,60 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 1,98 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,18-3,24 (2H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,58 (3H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,73 (2H, dt, $J = 6,0, 4,6$ Hz), 3,79-3,86 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,29-7,38 (5H, m).

15 >

(1c) 4-(2-[[4-Metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 42]

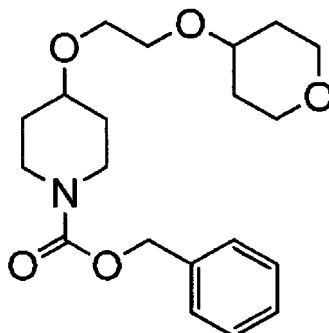


20 Se disolvió 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (20,0 g, 71,6 mmol) producido en Ejemplo de Referencia 1(1b) en diclorometano (360 ml), a lo que se le añadieron *N,N*-dimetilaminopiridina (875 mg, 7,16 mmol) y trietilamina (20,0 ml, 143 mmol). Además, se añadió lentamente cloruro de p-toluenosulfonilo (17,7 g, 93,1 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Al líquido de reacción resultante se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 50:50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (30,7 g, rendimiento 99%).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44-1,51 (2H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,19-3,24 (2H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 3,65 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,66-3,70 (2H, m), 4,15 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 5,12 (2H, s), 7,30-7,38 (7H, m), 7,79 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

30 (1d) 4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato

[Fórmula química 43]

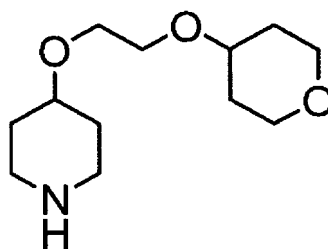


Se disolvió 4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,64 g, 3,79 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) en N,N-dimetilformamida (10 ml), a lo que se le añadieron tetrahidro-2H-piran-4-ol (540 μ l, 5,69 mmol) e hidruro sódico (contenido 55%) (248 mg, 5,69 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua al líquido de reacción resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 0:100 - 40:60, V/V) para dar el compuesto del título deseado (510 mg, rendimiento 37%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,58-1,60 (4H, m), 1,86-1,89 (4H, m), 3,20-3,23 (2H, m), 3,40-3,46 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,60-3,63 (4H, m), 3,80-3,82 (2H, m), 3,92-3,94 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,34-7,35 (5H, m). EM (FAB) m/z: 364 (M+H) $^+$

(1e) 4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidina

[Fórmula química 44]



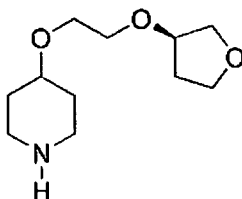
Se disolvió 4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (505 mg, 1,39 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1e) en metanol (15 ml), a lo que se le añadió hidróxido de paladio (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción resultante se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título deseado (318 mg, rendimiento 100%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43-1,52 (2H, m), 1,58-1,61 (2H, m), 1,85-1,96 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,09-3,11 (2H, m), 3,40-3,46 (3H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,61-3,62 (4H, m), 3,93-3,96 (2H, m). EM (FAB) m/z: 230 (M+H) $^+$

<Ejemplo de Referencia 2>

4-[2-[(3R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi]piperidina

[Fórmula química 45]



Usando 4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,00 g, 9,23 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) and (3R)-tetrahidrofuran-3-ol (1,05 g, 12,0 mmol), el compuesto del título deseado (1,56 g, rendimiento 79%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencias 1(1d) and 1(1e).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39-1,46 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m),

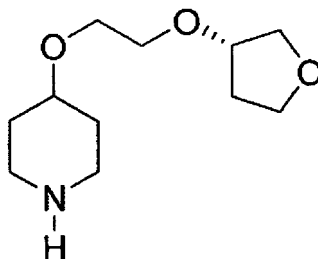
3,36-3,42 (1H, m), 3,54-3,63 (4H, m), 3,77-3,84 (3H, m), 3,90 (1H, c, J = 7,8 Hz), 4,16-4,19 (1H, m). EM (FAB) m/z: 216 (M+H)⁺

<Ejemplo de Referencia 3>

4-[2-[(3S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi]piperidina

5

[Fórmula química 46]



Usando 4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,00 g, 9,23 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) y (3S)-tetrahidrofurano-3-ol (1,05 g, 12,0 mmol), el compuesto del título deseado (1,52 g, rendimiento 77%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en los Ejemplos de Referencia 1(1d) y 1(1e).

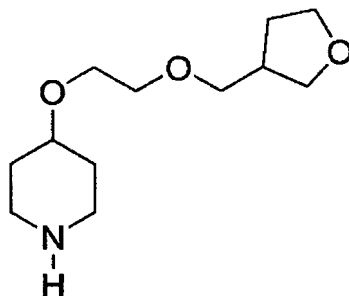
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39-1,46 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 1,97-2,01 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,55-3,63 (4H, m), 3,77-3,84 (3H, m), 3,90 (1H, c, J = 7,8 Hz), 4,16-4,19 (1H, m). EM (FAB) m/z: 216 (M+H)⁺

<Ejemplo de Referencia 4>

4-[2-(Tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidina

15

[Fórmula química 47]



Usando 4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,00 g, 9,23 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) y (tetrahidrofurano-3-il)metanol (1,23 g, 12,0 mmol), el compuesto del título deseado (1,41 g, rendimiento 67%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en los Ejemplos 1(1d) y 1(1e).

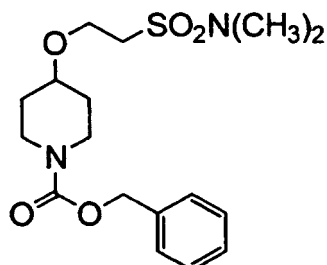
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42-1,49 (2H, m), 1,57-1,63 (1H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,37-3,42 (2H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,57-3,63 (5H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,81-3,85 (2H, m). MS(FAB) m/z: 230 (M+H)⁺

<Ejemplo de Referencia 5>

4-{2-[(Dimetilamino)sulfonyl]etoxi}piperidina

(5a) 4-{2-[(Dimetilamino)sulfonyl]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 48]



5

Se disolvió 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (5,0 g, 21,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y mientras se refrigeraba con hielo, se añadió hidruro sódico (contenido 55%) (1,0 g, 22,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba con hielo, a lo que se le añadieron gota a gota 20 ml de una solución de N,N-dimiletenosulfonamida en tetrahidrofurano (3,0 g, 22,2 mmol) durante cinco minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se refrigeraba con hielo, y después durante tres horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción resultante se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 50:50 - 0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (4,9 g, rendimiento 62%).

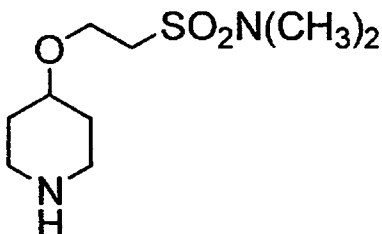
10

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48-1,61 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 3,79-3,89 (4H, m), 5,12 (2H, s), 7,28-7,42 (5H, m).

(5b) 4-{2-[(Dimetilamino)sulfonyl]etoxi}piperidina

[Fórmula química 49]



20

Usando 4-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo (4,9 g, 13,2 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 5(5a), el compuesto del título deseado (3,1 g, rendimiento 99%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,37-1,50 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,88 (6H, s), 3,04-3,14 (2H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,37-3,46 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,2 Hz).

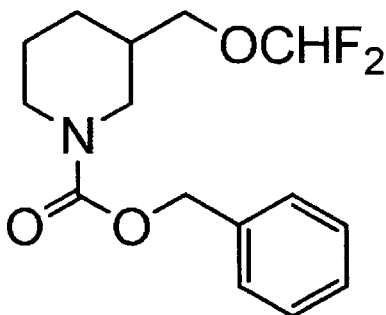
25

<Ejemplo de Referencia 6>

3-[(Difluorometoxi)metil]piperidina

(6a) 3-[(Difluorometoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 50]



5

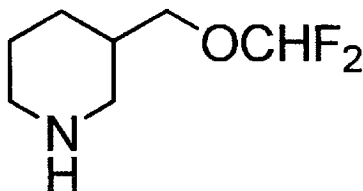
10

Se disolvió 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,49 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml), a lo que se le añadieron yoduro de cobre (I) (2,86 g, 15,0 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (2,66 g, 15,0 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, a lo que se le añadieron cantidades adecuadas de hexano y acetato de etilo, seguido de neutralización con una solución 2 M de amoníaco/metanol. Las impurezas se retiraron por filtración y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (1,82 g, rendimiento 61%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22-1,34 (1H, m), 1,41-1,55 (1H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 1,76-1,92 (2H, m), 2,59-2,97 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 3,93-4,21 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,18 (1H, t, J = 74,5 Hz), 7,28-7,41 (5H, m).

15 (6b) 3-[(Difluorometoxi)metil]piperidina

[Fórmula química 51]



20

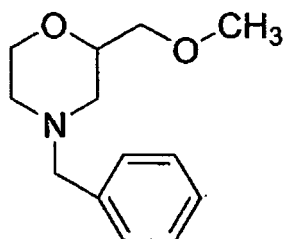
Usando 3-[(difluorometoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,97 g, 6,58 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 6(6a), el compuesto del título deseado (1,00 g, rendimiento 92%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12-1,20 (1H, m), 1,43-1,52 (1H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,35-2,40 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 6,18 (1H, t, J = 75,0 Hz) .

<Ejemplo de Referencia 7>

2-(Metoximetil)morfolina

25 (7a) 4-Bencil-2-(metoximetil)morfolina

[Fórmula química 52]



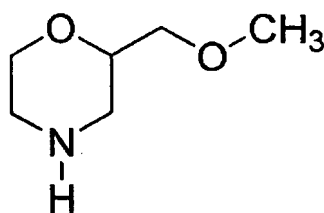
Se disolvió (4-bencilmorfolin-2-il)metanol (1,00 g, 4,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,0 ml), a lo que después se le añadió hidruro sódico (contenido 55%, 255 mg, 5,85 mmol) mientras se enfriaba con hielo. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos mientras se enfriaba con hielo. Posteriormente, se añadió yodometano (0,364 ml, 5,85 mmol) al líquido de reacción resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se

añadieron agua y acetato de etilo al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 80:20, V/V) para dar el compuesto del título deseado (1,06 g, rendimiento 99%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,94-1,99 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,46-3,54 (2H, m), 3,67-3,76 (2H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 7,22-7,35 (5H, m).

(7b) 2-(Metoximetil)morfolina

[Fórmula química 53]

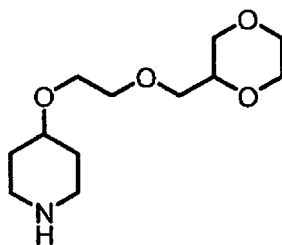


Usando 4-bencil-2-(metoximetil)morfolina (1,06 g, 4,79 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 7(7a), el compuesto del título deseado (554 mg, rendimiento 88%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,65 (1H, dd, J = 12,0, 10,3 Hz), 2,78-2,82 (1H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,34-3,42 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,60-3,68 (2H, m), 3,89-3,92 (1H, m).

<Ejemplo de Referencia 8>

4-[2-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)etoxi]piperidina

[Fórmula química 54]



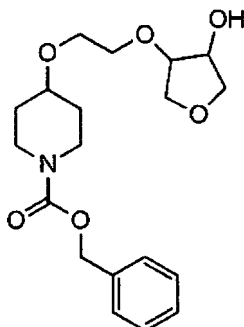
Usando 4-(2-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (7,8 g, 18,0 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) y 1,4-dioxan-2-ilmetanol (1,78 g, 15,1 mmol), el compuesto del título deseado (4,4 g, rendimiento 61%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencias 1(1d) y 1(1e). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41-1,54 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 3,05-3,14 (2H, m), 3,37-3,83 (14H, m).

<Ejemplo de Referencia 9>

4-(2-[[Trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidina

(9a) 4-{2-[[*trans*-4-Hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 55]



5

Se disolvieron 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (6,70 g, 24,0 mmol) producido en Ejemplo de Referencia 1(b) y 3,4-epoxitetrahidrofurano (1,03 g, 12,0 mmol) en diclorometano (5,0 ml). A la mezcla resultante, se le añadió un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,34 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 16 horas. Se añadió más cantidad de complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,34 g, 2,4 mmol),

10

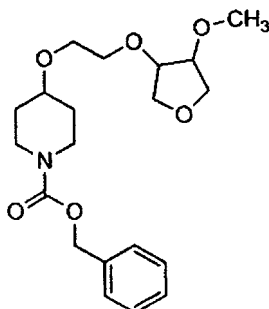
seguido de agitación adicional durante dos horas. Después, se añadió trietilamina (1,82 g, 18,0 mmol) y el líquido de reacción resultante se purificó directamente por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 0:100, acetato de etilo:metanol, 100:0 - 95:5, V/V) para dar el compuesto del título deseado (2,14 g, rendimiento 49%).

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,51-1,59 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,90 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,58-3,64 (2H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 3,70-3,76 (2H, m), 3,78-3,87 (2H, m), 3,93-3,97 (2H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,29-4,33 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,29-7,38 (5H, m). EM (EI+) m/z: 366 (M+H)⁺

(9b) 4-{2-[[*trans*-4-Metoxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 56]



20

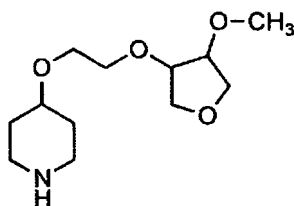
Usando 4-{2-[[*trans*-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,28 g, 6,25 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 9(9a), el compuesto del título deseado (1,95 g, rendimiento 82%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 7(7a).

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49-1,61 (2H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 3,17-3,25 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,48-3,55 (1H, m), 3,58-3,67 (4H, m), 3,75-3,88 (5H, m), 3,90-3,96 (2H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m). EM (EI+) m/z: 380 (M+H)⁺

(9c) *Trans*-4-(2-[[4-metoxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidina

[Fórmula química 57]



Usando 4-(2-[[*trans*-4-metoxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,90 g, 5,01 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 9(9b), el compuesto del título deseado (1,23 g, rendimiento 100%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e).

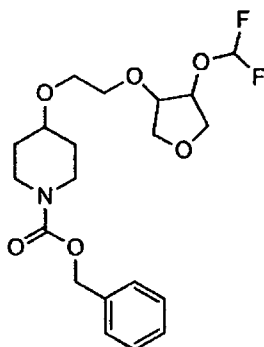
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41-1,48 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,37-3,42 (1H, m), 3,60-3,67 (4H, m), 3,77-3,80 (2H, m), 3,86-3,88 (1H, m), 3,92-3,96 (2H, m), 4,01-4,03 (1H, m). EM (FAB⁺) m/z: 246 (M+H)⁺

10 <Ejemplo de Referencia 10>

4-(2-[[*Trans*-4-(difluorometoxi)tetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidina

(10a) 4-(2-[[*trans*-4-(Difluorometoxi)tetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 58]

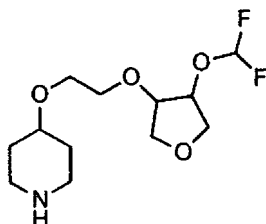


Usando 4-(2-[[*trans*-9-hidroxitetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,65 g, 7,25 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 9(9a), el compuesto del título deseado (1,19 g, rendimiento 40%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 6(6a).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49-1,61 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 3,57-3,63 (2H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 3,75-3,87 (4H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 4,73-4,77 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,26 (1H, t, J = 73,4 Hz), 7,29-7,40 (5H, m). EM (EI⁺) m/z: 416 (M+H)⁺

(10b) 4-(2-[[*Trans*-4-(difluorometoxi)tetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidina

[Fórmula química 59]



Usando 4-(2-[[*trans*-4-(difluorometoxi)tetrahidrofurano-3-il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,88 g, 4,53 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 10(10a), el compuesto del título deseado (1,20 g, rendimiento 94%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42-1,50 (2H, m), 1,82 (1H, s a), 1,89-1,95 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,06-3,12 (2H, m), 3,36-

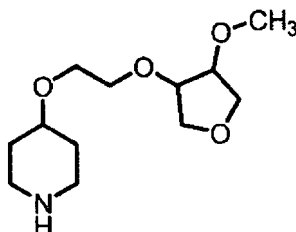
3,43 (1H, m), 3,59-3,62 (2H, m), 3,67-3,70 (2H, m), 3,78-3,85 (2H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,75-4,77 (1H, m), 6,27 (1H, t, J = 73,6 Hz). EM (FAB⁺) m/z: 282 (M+H)⁺

<Ejemplo de Referencia 11>

Cis-4-{2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi}piperidina

5

[Fórmula química 60]



Usando 4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,50 g, 5,77 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) y 4-metoxitetrahydrofurano-3-ol (820 mg, 6,94 mmol), el compuesto del título deseado (1,20 g, rendimiento 85%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencias 1(1d) y 1(1e).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40-1,52 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,59-2,68 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,64-3,99 (9H, m), 4,08-4,16 (1H, m).

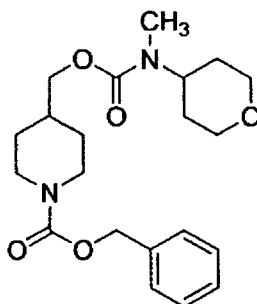
<Ejemplo de Referencia 12>

Metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de piperidin-4-ilmetilo

(12a) 4-([Metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoi]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15

[Fórmula química 61]

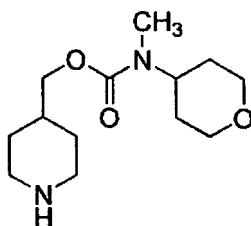


Se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,14 g, 8,57 mmol) en diclorometano (26 ml), a lo que se le añadieron piridina (1,04 ml, 12,9 mmol) y cloroformiato de *p*-nitrofenilo (2,07 g, 12,9 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 35 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadieron clorhidrato de *N*-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina (1,30 g, 8,57 mmol) y trietilamina (3,59 ml, 25,7 mmol), seguido de agitación adicional durante 4,5 horas. Se añadió agua al líquido de reacción resultante y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 50:50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (2,22 g, rendimiento 66%).

20
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,17-1,28 (2H, m a), 1,53-1,60 (3H, m), 1,66-1,89 (5H, m a), 2,73-2,86 (5H, m a), 3,39-3,52 (2H, m), 3,94-3,99 (2H, m), 4,00-4,04 (2H, m), 4,16-4,29 (3H, m a), 5,13 (2H, s), 7,30-7,37 (5H, m). EM (FAB⁺) m/z: 391 (M+H)⁺

(12b) Metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de piperidin-4-ilmetilo

[Fórmula química 62]



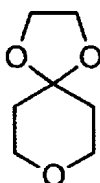
- 5 Usando 4-([metil(tetrahidro-2H-piran-9-il)carbamoi]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,76 g, 8,62 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 12(12a), el compuesto del título deseado (1,54 g, rendimiento 96%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,17-1,31 (2H, m), 1,55-1,61 (2H, m), 1,62-1,98 (7H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,77-2,82 (3H, m a), 3,09-3,13 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,93-3,96 (2H, m), 4,00-4,04 (2H, m). EM (FAB⁺) m/z: 257 (M+H)⁺

<Ejemplo de Referencia 13>

- 10 Piperidin-1-carboxilato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etilo

(13a) 1,4,8-Trioxaespiro[4,5]decano

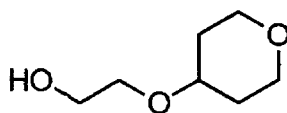
[Fórmula química 63]



- 15 Se disolvió tetrahidro-4H-pirano (6,00 g, 60,0 mmol) en benceno (120 ml) a lo que se le añadieron etilenglicol (11,2 g, 180 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,14 g, 6,00 mmol). Usando un tubo Dean-Stark, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas mientras se retiraba el agua generada. Al líquido de reacción resultante se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (7,79 g, rendimiento 90%).
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,74 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,74-3,80 (4H, m), 3,98 (4H, s).

(13b) 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etanol

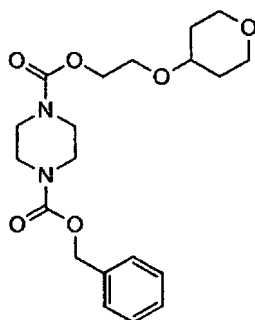
[Fórmula química 64]



- 25 Se disolvió 1,4,8-trioxaespiro[4,5]decano (0,43 g, 3,0 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 13(13a) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y la mezcla resultante se enfrió a -50 °C. Posteriormente, se añadieron una solución 1,0 M de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (3,6 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (33 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 18 horas. Se añadió una pequeña cantidad de agua y después la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0 - 0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (0,39 g, rendimiento 88%).
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53-1,65 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,40-3,48 (2H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,57-3,51 (2H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m).

(13c) 2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etil piperazin-1,4-dicarboxilato de bencilo

[Fórmula química 65]

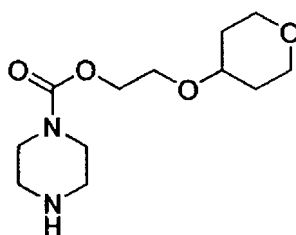


5 Usando 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etanol (1,46 g, 10,0 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 13(13a) y 1-piperazin carboxilato de bencilo (2,68 g, 13,0 mmol), el compuesto del título deseado (3,42 g, rendimiento 87%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 12(12a). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,51-1,64 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 3,39-3,55 (11H, m), 3,68 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,90-3,97 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,15 (2H, s), 7,30-7,42 (5H, m). EM (EI+) m/z: 393 (M+H)⁺

(13d) 2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etil piperidin-1-carboxilato

10

[Fórmula química 66]



Usando 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etil piperidin-1,4-dicarboxilato de bencilo (3,50 g, 8,92 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 11(11c), el compuesto del título deseado (2,26 g, rendimiento 98%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56-1,63 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,80-2,85 (4H, m a), 3,41-3,47 (6H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,68 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,92-3,96 (2H, m), 4,24 (2H, t, J = 4,9 Hz). EM (FAB⁺) m/z: 259 (M+H)⁺

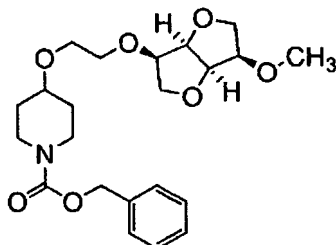
<Ejemplo de Referencia 14>

1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[2-((1-[2-(etoxicarbonil)-1,6-naftiridin-8-il]piperidin-4-il)oxi)etil]-5-O-metilhexitol

(14a) 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[2-((1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il)oxi)etil]-5-O-metil-D-manitol

20

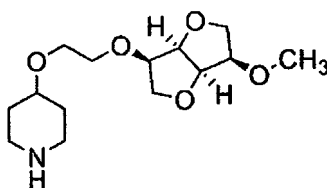
[Fórmula química 67]



25 Usando 4-(2-[[4-(metilfenil)sulfonyl]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (6,80 g, 15,7 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 1(1c) y 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-D-manitol (2,10 g, 13,1 mmol), el compuesto del título deseado (3,6 g, rendimiento 65%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1d). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49-1,61 (2H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,48-3,56 (1H, m), 3,61-3,73 (5H, m), 3,75-3,86 (3H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,01-4,17 (3H, m), 4,54-4,60 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,29-7,40 (5H, m).

(14b) 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-metil-5-O-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-D-manitol

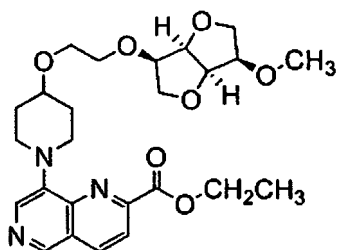
[Fórmula química 68]



5 Usando 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[2-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}oxi)etil]-5-O-metil-D-manitol de bencilo (3,60 g, 5,77 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 14(14a), el compuesto del título deseado (2,4 g, rendimiento 98%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en Ejemplo de Referencia 1(1e). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin aislamiento.

(14c) 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[2-({1-[2-(etoxicarbonil)-1,6-naftiridin-8-il]piperidin-4-il}oxi)etil]-5-O-metil-D-manitol

[Fórmula química 69]



10 Usando 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-D-manitol (2,0 g, 6,96 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 14(14b), el compuesto del título deseado (683 mg, rendimiento 65%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1(1a).

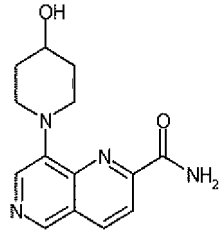
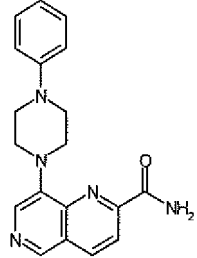
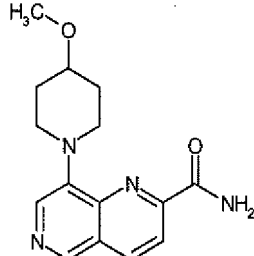
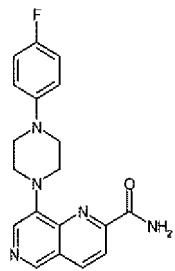
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,93-2,04 (2H, m), 2,13-2,22 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,61-3,76 (6H, m), 3,81-4,00 (4H, m), 4,04-4,22 (3H, m), 4,49 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,56-4,63 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,90 (lah, s).

20 Los Ejemplos 25 a 117 que se muestran a continuación se produjeron de acuerdo con el procedimiento de producción mencionado anteriormente A, B o C. En las siguientes tablas, "Nº Ej." se refiere al número del Ejemplo, "Estructura" se refiere a la fórmula estructural del compuesto del Ejemplo, "Datos" se refiere a los datos físicos y químicos del compuesto del Ejemplo y "Proc." especifica el procedimiento de producción A, B o C mediante el que se produjo el compuesto del Ejemplo.

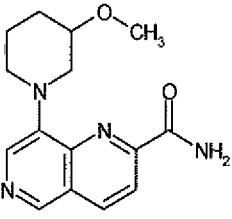
[Tabla 1]

Nº Ej.	Estructura	Datos	Proc.
25		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,47-1,55 (2H, m), 1,57-1,65 (1H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,93-3,98 (2H, m), 7,78 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,99 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 271 (M+H) ⁺	B
26		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,11-1,19 (1H, m), 1,79-1,89 (3H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 2,84-2,90 (1 H, m), 3,84-3,91 (2H, m), 7,76 (1H, s a), 8,03 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,29 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,98 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 271 (M+H) ⁺	B

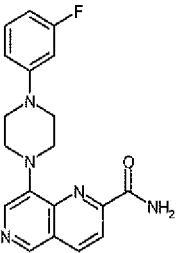
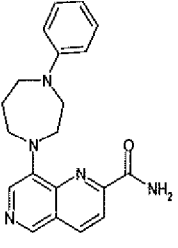
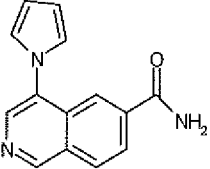
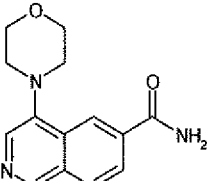
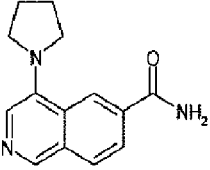
(Continuación)

Nº Ej.	Estructura	Datos	Proc.
27		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,65-1,77 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 3,06-3,15 (2H, m), 3,70-3,85 (3H, m), 4,74 (1H, s a), 7,78 (1H, s a), 8,01 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,98 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 273 (M+H) ⁺	B
28		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,50-3,55 (4H, m), 3,65-3,71 (4H, m), 5,81 (1H, s a), 6,91-6,96 (1H, m), 7,02-7,07 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,89 (1H, s a), 8,38-8,49 (3H, m), 9,03 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 334 (M+H) ⁺	A
29		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,73-1,80 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,11-3,22 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,40-3,48 (1H, m), 3,72-3,81 (2H, m), 7,81 (1H, s a), 7,98 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 287 (M+H) ⁺	B
30		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,36-3,42 (4H, m), 3,57-3,64 (4H, m), 7,01-7,13 (4H, m), 7,82 (1H, s a), 7,97 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,05 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 352 (M+H) ⁺ .	B

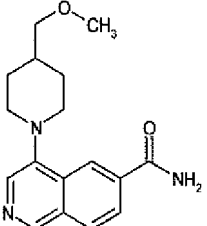
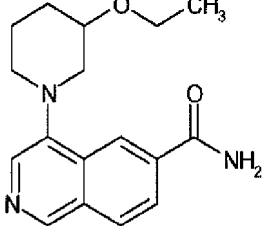
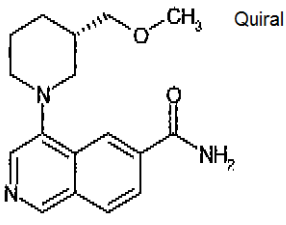
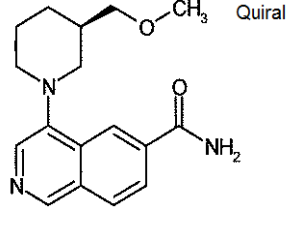
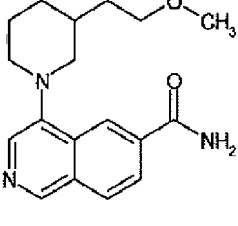
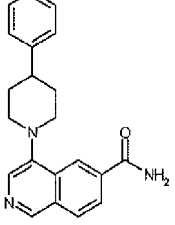
[Tabla 2]

31		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,77-1,87 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,08-2,19 (1H, m), 3,33-3,45 (3H, m), 3,48 (3H, s), 3,66-3,72 (1H, m), 3,99-4,06 (1H, m), 5,70 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,60 (1H, s), 8,93 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 287 (M+H) ⁺	B
----	---	--	---

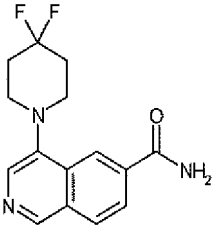
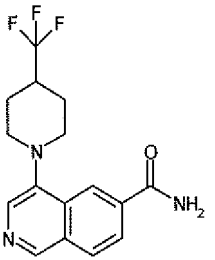
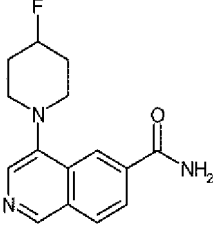
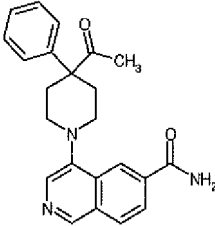
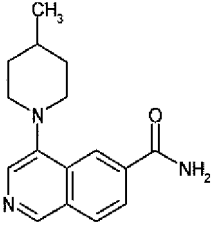
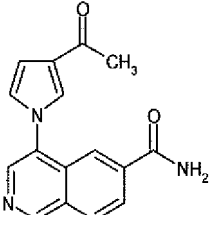
(Continuación)

Nº Ej.	Estructura	Datos	Proc.
32		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,50-3,55 (4H, m), 3,65-3,69 (4H, m), 5,70 (1H, s), 6,58-6,63 (1H, m), 6,68-6,73 (1H, m), 6,77-6,81 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,02 (1H, s). EM (EI+) m/z: 352 (M+H) ⁺	A
33		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,11-2,19 (2H, m), 3,56-3,62 (2H, m), 3,77-3,84 (4H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 6,52-6,58 (1H, m), 6,75-6,80 (2H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 7,69 (1H, s a), 7,97 (1H, s a), 8,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,76 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 348 (M+H) ⁺	A
34		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 6,38-6,44 (2H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,71 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,29-8,33 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1H, s), 9,43 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 238 (M+H) ⁺	C
35		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,17-3,23 (4H, m), 3,99-4,03 (4H, m), 5,73 (1H, s a), 6,22 (1H, s a), 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,06 (1H, s). EM (EI+) m/z: 258 (M+H) ⁺	C
36		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,03-2,10 (4H, m), 3,55-3,62 (4H, m), 5,74 (1H, s a), 6,21 (1H, s a), 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,78 (1H, s). EM (EI+) m/z: 242 (M+H) ⁺	C

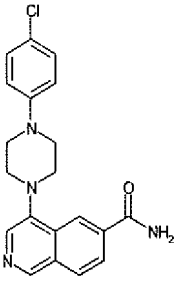
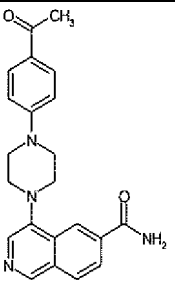
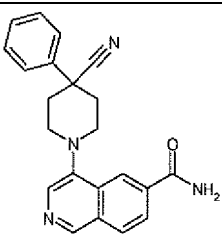
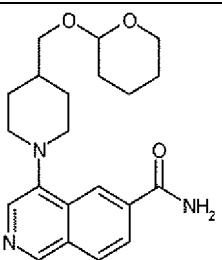
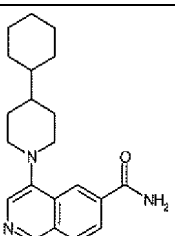
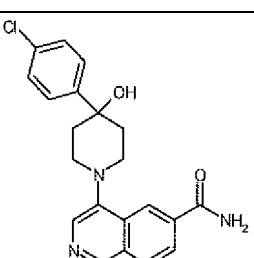
[Tabla 3]

37		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,51-1,65 (2H, m), 1,72-1,88 (3H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,37-3,46 (2H, m), 7,62 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
38		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,36-1,48 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,76-2,68 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 3,56 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,65-3,73 (1H, m), 7,60 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s), 8,24 (1H, s a), 8,54 (1H, s), 9,04 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
39		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,16-1,30 (1H, m), 1,77-1,91 (3H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,28-3,39 (4H, m), 7,62 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
40		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,16-1,31 (1H, m), 1,76-1,90 (3H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 2,60-2,71 (1H, m), 2,78-2,90 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,27-3,40 (4H, m), 7,62 (1H, s a), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
41		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09-1,22 (1H, m), 1,46-1,58 (2H, m), 1,79-1,94 (3H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,74-2,85 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,33-3,44 (4H, m), 7,61 (1H, s a), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 314 (M+H) ⁺	C
42		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,03-2,21 (4H, m), 2,73-2,83 (1H, m), 2,99-3,09 (2H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 5,87 (1H, s a), 6,25 (1H, s a), 7,32-7,41 (5H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,02 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 332 (M+H) ⁺	C

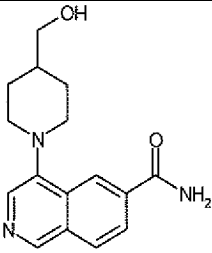
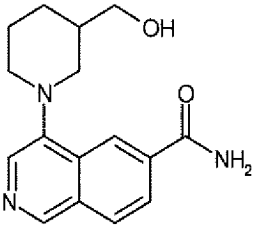
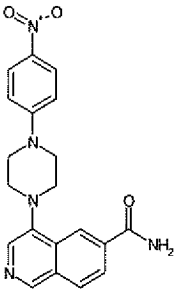
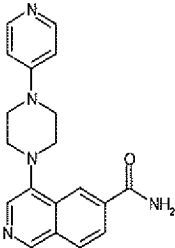
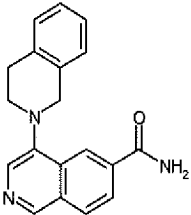
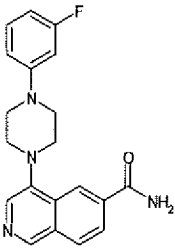
[Tabla 4]

43		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,25-2,39 (4H, m), 3,31 (4H, m), 5,87 (1H, s a), 6,23 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 0,7 Hz), 9,06 (1H, s). EM (EI+) m/z: 292 (M+H) ⁺	C
44		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,93-2,13 (4H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 3,48-3,58 (2H, m), 5,91 (1H, s a), 6,26 (1H, s a), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, d, J = 0,7 Hz), 9,04 (1H, s). EM (EI+) m/z: 324 (M+H) ⁺	C
45		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,10-2,30 (4H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 4,84-5,04 (1H, m), 5,82 (1H, s a), 6,23 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (EI+) m/z: 274 (M+H) ⁺	C
46		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,00 (3H, s), 2,35-2,44 (2H, m), 2,69-2,77 (2H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 5,85 (1H, s a), 6,30 (1H, s a), 7,30-7,35 (1H, m), 7,38-7,43 (4H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,00 (1H, s). EM (EI+) m/z: 374 (M+H) ⁺	C
47		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,52-1,67 (3H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,39-3,45 (2H, m), 5,88 (1H, s a), 6,24 (1H, s a), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,54 (1H, s), 8,98 (1H, s). EM (EI+) m/z: 270 (M+H) ⁺	C
48		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,42 (3H, s), 6,77-6,81 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,69 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,68 (1H, s), 9,51 (1H, s). EM (EI+) m/z: 279 (M) ⁺	C

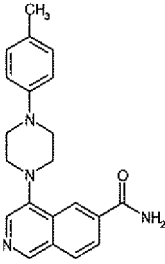
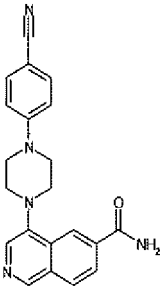
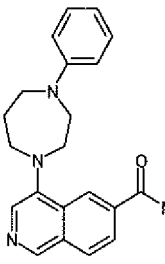
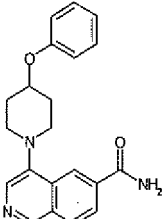
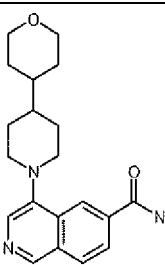
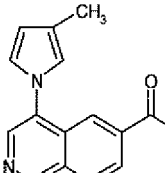
[Tabla 5]

49		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,26-3,32 (4H, m), 3,43-3,49 (4H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 9,10 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 367 (M+H) ⁺	C
50		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,48 (3H, s), 3,26-3,32 (4H, m), 3,64-3,69 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,67 (1H, s a), 7,87 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 375 (M+H) ⁺	C
51		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,29-2,40 (2H, m), 2,42-2,54 (2H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 3,53-3,63 (2H, m), 5,89 (1H, s a), 6,28 (1H, s a), 7,37-7,43 (1H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,41 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,08 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 357 (M+H) ⁺	C
52		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,43-1,69 (7H, m), 1,70-1,94 (2H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,36-3,50 (4H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,75-3,81 (1H, m), 4,61 (1H, t, J = 3,4 Hz), 7,63 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s), 8,30 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 370 (M+H) ⁺	C
53		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,95-1,09 (2H, m), 1,11-1,32 (4H, m), 1,52-1,69 (3H, m), 1,70-1,88 (5H, m), 2,77 (2H, m), 3,35-3,49 (4H, m), 7,63 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,02 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 338 (M+H) ⁺	C
54		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,77-1,86 (2H, m), 2,29-2,40 (2H, m), 3,25-3,37 (4H, m), 5,21 (1H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,05 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 382 (M+H) ⁺	C

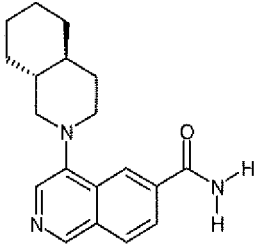
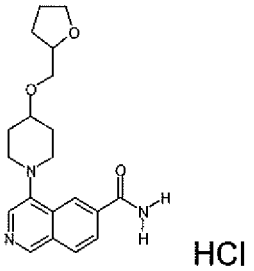
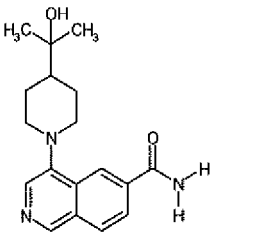
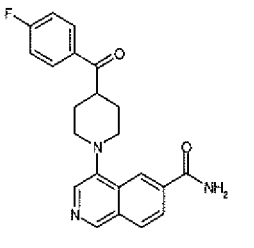
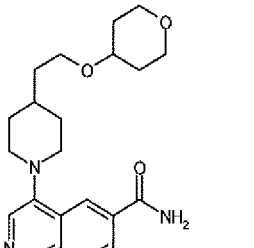
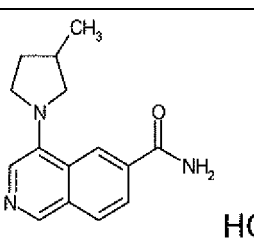
[Tabla 6]

55		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,48-1,65 (3H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,38-3,45 (4H, m), 4,57 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,22 (1H, s), 8,30 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 286 (M+H) ⁺	C
56		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19-1,27 (1H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,63 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,29 (1H, s a), 8,53 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 286 (M+H) ⁺	C
57		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,27-3,32 (4H, m), 3,76-3,81 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,68 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,36 (1H, s a), 8,60 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 378 (M+H) ⁺	C
58		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,24-3,29 (4H, m), 3,61-3,66 (4H, m), 6,92-6,96 (2H, m), 7,67 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,21-8,24 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 333 (M) ⁺	C
59		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,09-3,14 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 4,40 (2H, s), 7,17-7,28 (4H, m), 7,61 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s a), 8,33 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,08 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 304 (M+H) ⁺	C
60		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,26-3,31 (4H, m), 3,48-3,53 (4H, m), 6,57-6,63 (1H, m), 6,83-6,90 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,65 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,33 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,10 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 351 (M+H) ⁺	C

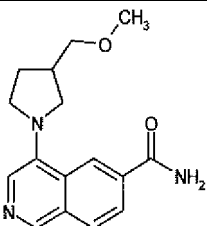
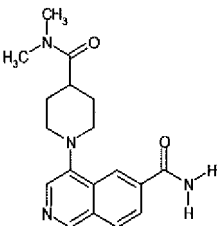
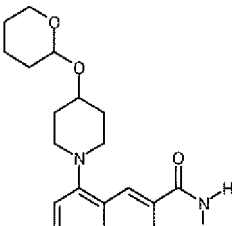
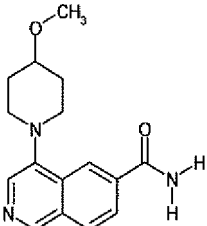
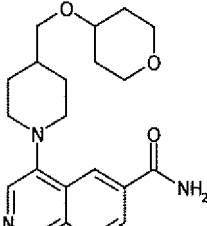
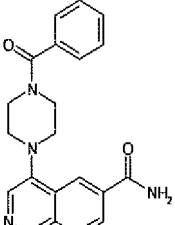
[Tabla 7]

61		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,23 (3H, s), 3,26-3,31 (4H, m), 3,37-3,92 (4H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8, 18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,30 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 9,09 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 347 (M+H) ⁺	C
62		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,25-3,30 (4H, m), 3,64-3,69 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,34 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 9,10 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 358 (M+H) ⁺	C
63		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,18-2,23 (2H, m), 3,17-3,21 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 3,78-3,82 (2H, m), 6,60 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,65 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s a), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,01 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 347 (M+H) ⁺	C
64		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,07-2,19 (2H, m), 2,21-2,34 (2H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 4,53-4,64 (1H, m), 6,32 (1H, s a), 6,51 (1H, s a), 6,94-7,04 (3H, m), 7,26-7,36 (2H, m), 7,94-8,06 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,00 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 348 (M+H) ⁺	C
65		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,26-1,48 (4H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,79-2,92 (2H, m), 3,36-3,46 (2H, m), 3,47-3,54 (2H, m), 4,00-4,09 (2H, m), 5,80 (1H, s a), 6,25 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,00 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 340 (M+H) ⁺	C
66		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,16 (3H, s), 6,24-6,26 (1H, m), 6,99-7,01 (1H, m a), 7,11-7,13 (1H, m), 7,69 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, s a), 8,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,36 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM (EI ⁺) m/z: 251 (M) ⁺	C

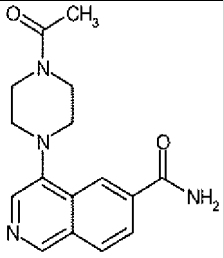
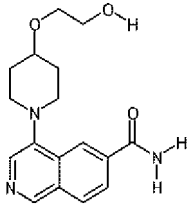
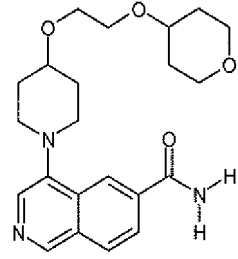
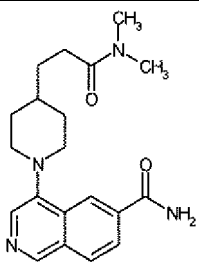
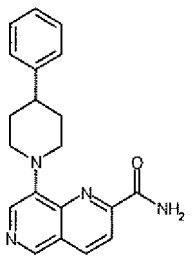
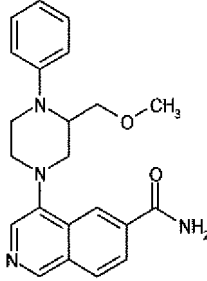
[Tabla 8]

67		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,94-1,07 (1H, m), 1,07-1,18 (2H, m), 1,24-1,38 (2H, m), 1,48-1,65 (3H, m), 1,65-1,79 (4H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,78-2,87 (1H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 7,61 (1H, s a), 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, s), 8,27 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 9,01 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 310 (M+H) ⁺ .	C
68	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,53-1,63 (1H, m), 1,74-1,95 (5H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,35-3,40 (3H, m), 3,58-3,65 (3H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 7,80 (1H, s a), 8,22-8,25 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,47 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 9,35 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 356 (M+H) ⁺ .	C
69		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14 (6H, s), 1,35-1,44 (1H, m), 1,55-1,69 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 4,20 (1H, s), 7,62 (1H, s a), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,29 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 9,02 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 314 (M+H) ⁺ .	C
70		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,94-2,02 (4H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 3,63-3,73 (1H, m), 7,39 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,11-8,17 (3H, m), 8,25 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,05 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 378 (M+H) ⁺ .	C
71		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,35-1,44 (2H, m), 1,53-1,61 (5H, m), 1,86 (4H, d, J = 11,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 11,2 Hz), 3,29-3,42 (4H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,78-3,83 (2H, m), 7,64 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1H, s), 8,30 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,02 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 384 (M+H) ⁺ .	C
72	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,66-1,69 (1H, m), 2,18-2,19 (1H, m), 2,43-2,51 (2H, m), 3,40-3,42 (1H, m), 3,76-3,87 (2H, m), 7,81-7,83 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, s a), 8,92 (1H, s), 9,01 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 256 (M+H) ⁺ .	C

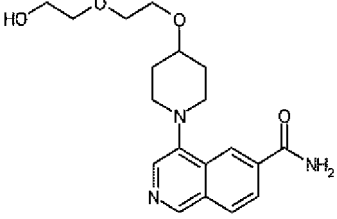
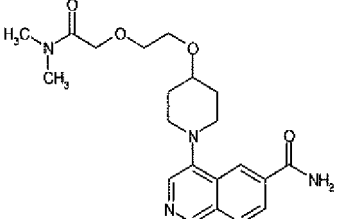
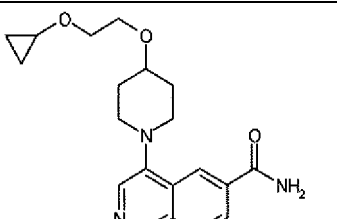
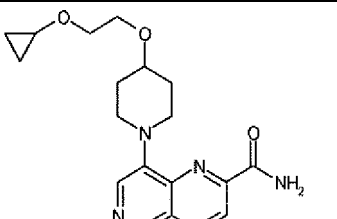
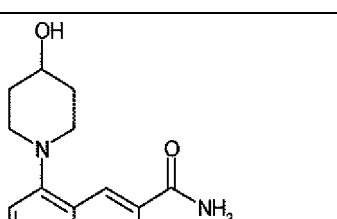
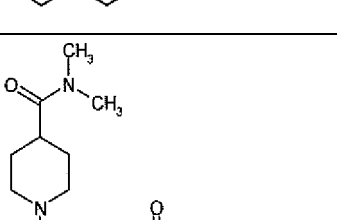
[Tabla 9]

73		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,73-1,76 (1H, m), 2,10-2,13 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,35-3,36 (1H, m), 3,43 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,48-3,61 (3H, m), 7,59 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,79 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z 286 (M+H) ⁺	C
74		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,78-1,85 (2H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,82-2,88 (1H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,39-3,47 (2H, m), 7,64 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,34 (1H, s a), 8,52 (1H, s), 9,04 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 327 (M+H) ⁺ .	C
75		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,42-1,57 (4H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,34-3,41 (2H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 4,80-4,82 (1H, m), 7,64 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 9,04 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 356 (M+H) ⁺ .	C
76	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,76-1,87 (2H, m), 2,07-2,16 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,45-3,51 (3H, m), 7,81 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,48 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,36 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 286 (M+H) ⁺ .	C
77		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,38-1,47 (2H, m), 1,52-1,62 (2H, m), 1,69-1,80 (1H, m a), 1,88 (4H, d, J = 12,8 Hz), 2,83 (2H, t, J = 11,2 Hz), 3,39-3,44 (6H, m), 3,46-3,53 (1H, m), 3,79-3,84 (2H, m), 7,64 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,22 (1H, s), 8,30 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 370 (M+H) ⁺ .	C
78		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,09-3,26 (4H, m a), 3,58-4,06 (4H, m a), 7,49 (5H, s), 7,67 (1H, s a), 8,07 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, s), 8,33 (1H, s a), 8,54 (1H, s), 9,10 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 361 (M+H) ⁺	C

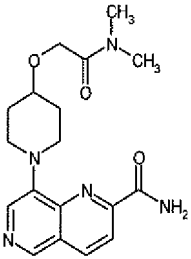
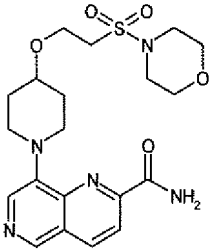
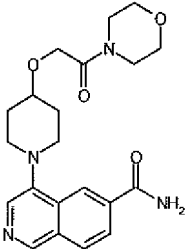
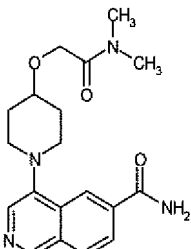
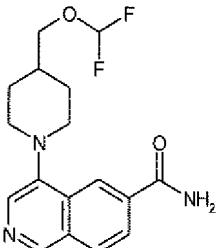
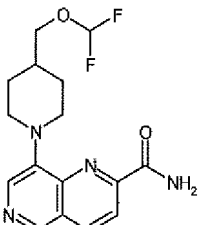
[Tabla 10]

79		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,09 (3H, s), 3,06-3,10 (2H, m), 3,12-3,16 (2H, m), 3,72-3,78 (4H, m), 7,67 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 9,09 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 299 (M+H)⁺</p>	C
80	 <p>HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,74-1,88 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,50-3,65 (7H, m), 7,84 (1H, s a), 8,26 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,50 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,41 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 316 (M+H)⁺.</p>	C
81	 <p>HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,34-1,46 (2H, m), 1,79-1,90 (4H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,30-3,37 (2H, m), 3,38-3,46 (2H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,57-3,67 (5H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 7,85 (1H, s a), 8,27 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,51 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 9,43 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 400 (M+H)⁺.</p>	C
82		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,46-1,61 (5H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,35-2,42 (2H, m), 2,77-2,85 (7H, m), 2,99 (3H, s), 3,45-3,52 (2H, m), 7,64 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 355 (M+H)⁺</p>	C
83		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,91-1,99 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 2,97-3,07 (2H, m), 4,10-4,13 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,32-7,39 (4H, m), 7,88 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,02 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 333 (M+H)⁺</p>	A
84		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,05-3,15 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,30-3,36 (2H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 3,57-3,62 (2H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 6,78 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 8,3, 7,2 Hz), 7,69 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, s a), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,11 (1H, s). MS(FAB) m/z: 377 (M+H)⁺</p>	C

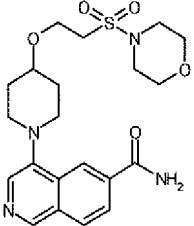
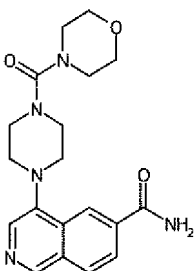
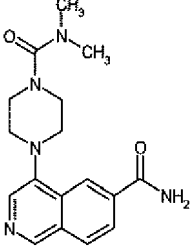
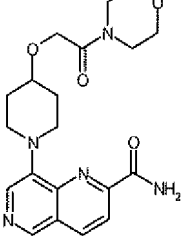
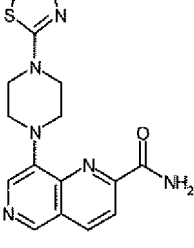
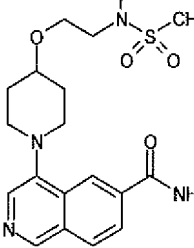
[Tabla 11]

85	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,78-1,89 (2H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 2,99-3,09 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 3,45-3,53 (4H, m), 3,55-3,66 (5H, m), 7,82 (1H, s a), 8,21-8,28 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,48 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,38 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 360 (M+H)⁺.</p>	C
86	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,77-1,89 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,82 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,00-3,10 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,58-3,67 (5H, m), 4,17 (2H, s), 7,82 (1 H, s a), 8,22-8,28 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,38 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 401 (M+H)⁺.</p>	C
87		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,40-0,52 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,26-3,38 (3H, m), 3,51-3,65 (5H, m), 7,62 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s a), 8,31 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,03 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 356 (M+H)⁺</p>	C
88	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,39-0,51 (4H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,37-3,49 (2H, m), 3,56-3,68 (5H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 7,98 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 8,39 (1H, s a), 8,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,37 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 357 (M+H)⁺</p>	A
89		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,70-1,82 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,87-2,97 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,66-3,79 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,61 (1H, s a), 8,04 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s), 8,30 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,02 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 272 (M+H)⁺</p>	C
90		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,77-1,86 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,88-2,91 (1H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,32 (2H, s), 4,01-4,04 (2H, m), 7,79 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,68 (1H, d, J = 0,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z 328(M+H)⁺</p>	A

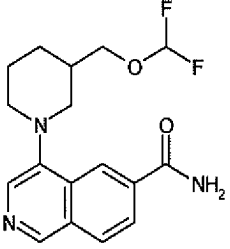
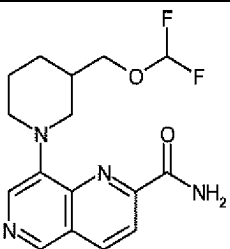
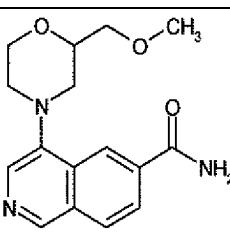
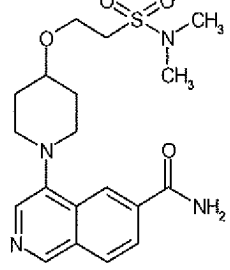
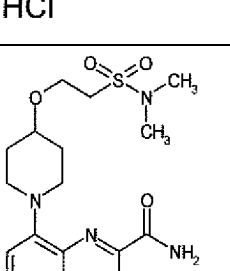
[Tabla 12]

91	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,78-1,87 (2H, m), 2,10-2,12 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,28-3,37 (2H, m), 3,66-3,68 (1H, m), 3,88-3,90 (2H, m), 4,22 (2H, s), 7,91 (1H, s a), 8,13 (1H, s a), 8,36-8,37 (2H, m), 8,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,23 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z 358(M+H)⁺</p>	A
92		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,77-1,83 (2H, m), 2,11-2,13 (2H, m), 3,14-3,16 (2H, m), 3,18-3,19 (4H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,61-3,69 (5H, m), 3,79-3,80 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,83 (1H, s a), 8,01 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,32 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z 450 (M+H)⁺</p>	A
93	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,87-1,89 (2H, m), 2,11-2,13 (2H, m), 3,04-3,06 (2H, m), 3,41-3,45 (6H, m), 3,58-3,60 (4H, m), 3,67-3,67 (1H, m), 4,26 (2H, s), 7,82 (1H, s), 8,23-8,29 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,39 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z 399(M+H)⁺</p>	C
94	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,77-1,95 (2H, m), 2,07-2,20 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,99-3,09 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,61-3,71 (1H, m), 4,23 (2H, s), 7,81 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,48 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,37 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z 357(M+H)⁺</p>	C
95		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,57-1,67 (2H, m), 1,81-1,90 (3H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,41-3,47 (2H, m), 3,82-3,87 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 76,3 Hz), 7,65 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,05 (1H, s). EM (EI⁺) m/z: 335 (M)⁺</p>	C
96		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,55-1,66 (2H, m), 1,83-1,89 (3H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 3,79-3,83 (2H, m), 3,98-4,03 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 76,1 Hz), 7,80 (1H, s a), 8,03 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,01 (1H, s). EM (EI⁺) m/z: 336 (M)⁺</p>	C

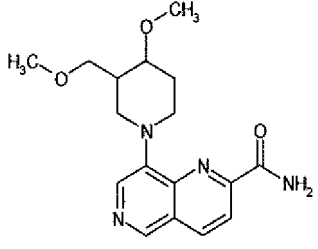
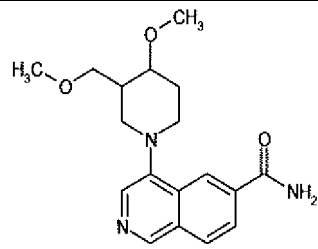
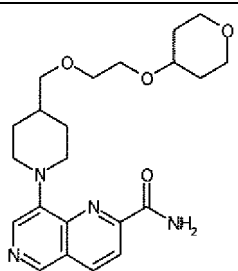
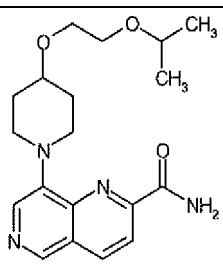
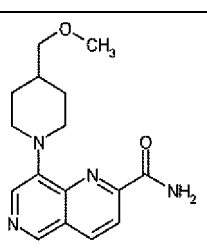
[Tabla 13]

97	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,79-1,92 (2H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,37-3,46 (2H, m), 3,61-3,74 (5H, m), 3,81-3,89 (2H, m), 7,82 (1H, s a), 8,21-8,29 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,48 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,38 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 449 (M+H)⁺</p>	C
98		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,87-1,89 (2H, m), 2,11-2,13 (2H, m), 3,04-3,06 (2H, m), 3,41-3,45 (6H, m), 3,58-3,60 (4H, m), 3,67-3,67 (1H, m), 4,26 (2H, s), 7,82 (1H, s), 8,23-8,29 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,39 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 370 (M+H)⁺</p>	C
99		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,81 (6H, s), 3,09-3,16 (4H, m), 3,38-3,47 (4H, m), 7,64 (1H, s a), 8,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,25 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,53 (1H, s), 9,08 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 328 (M+H)⁺</p>	C
100		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,74-1,87 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 3,53-3,68 (6H, m), 3,73-3,82 (2H, m), 4,23 (2H, s), 7,81 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 400 (M+H)⁺</p>	A
101		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,58-3,61 (4H, m), 3,70-3,74 (4H, m), 6,90 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,92 (1H, s a), 7,98 (1H, s a), 8,27 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,08 (1H, s).</p>	A
102	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,79-1,90 (2H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,01-3,10 (2H, m), 3,30 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,36-3,45 (2H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 3,66 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,80 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 9,36 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 407 (M+H)⁺</p>	C

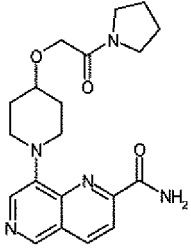
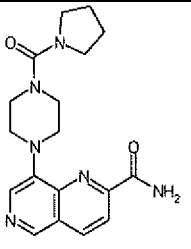
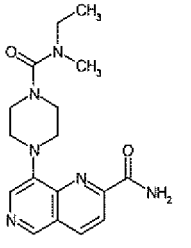
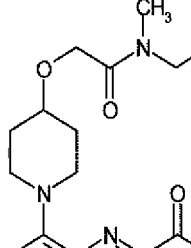
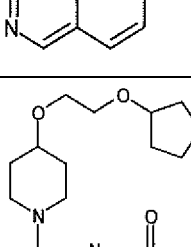
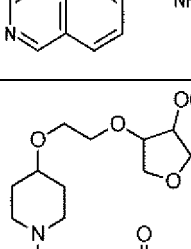
[Tabla 14]

103		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,25-1,33 (1H, m), 1,83-1,91 (3H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 3,28-3,40 (2H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 76,2 Hz), 7,63 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,28 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 9,06 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 336 (M+H)⁺</p>	C
104		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,23-1,32 (1 H, m), 1,78-1,90 (3H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 6,67 (1H, t, J = 75,6 Hz), 7,77 (1H, s a), 8,05 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,01 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 337 (M+H)⁺</p>	A
105		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,76-2,81 (1H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,41-3,48 (2H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 7,66 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, s a), 8,54 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 302 (M+H)⁺</p>	C
106	 <p>HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,78-1,92 (2H, m), 2,06-2,21 (2H, m), 2,80 (6H, s), 2,98-3,12 (2H, m), 3,35 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,37-3,46 (2H, m), 3,63-3,73 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,79 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 9,35 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 407 (M+H)⁺</p>	C
107		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,73-1,85 (2H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 2,79 (6H, s), 3,11-3,21 (2H, m), 3,34 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,62-3,67 (1H, m), 3,75-3,81 (2H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 408 (M+H)⁺</p>	A

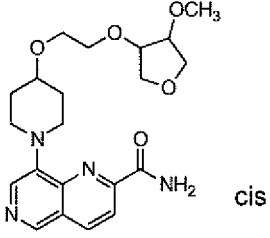
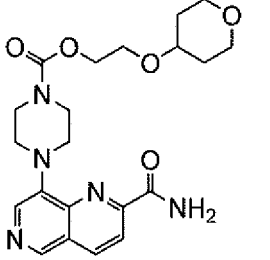
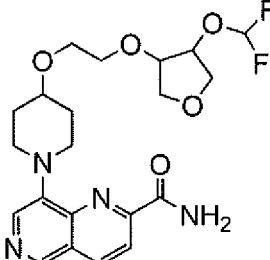
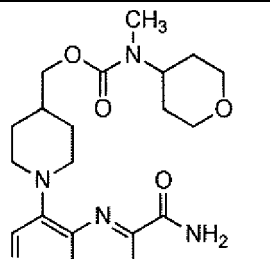
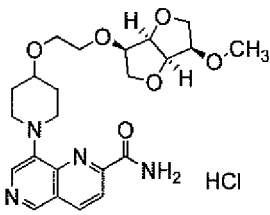
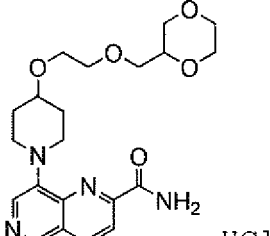
[Tabla 15]

108		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,56-1,68 (0,5H, m), 1,80-1,90 (0,5H, m), 1,94-2,03 (0,5H, m), 2,12-2,27 (1,0H, m), 2,31-2,41 (0,5H, m), 2,79-2,87 (0,5H, m), 3,01-3,10 (0,5H, m), 3,17-3,22 (0,5H, m), 3,26-3,33 (8,5H, m), 3,34-3,39 (1,0H, m), 3,42-3,44 (1,0H, m), 3,56-3,64 (1,5H, m), 3,68-3,76 (0,5H, m), 3,82-3,90 (0,5H, m), 4,36-4,45 (0,5H, m), 7,95 (0,5H, s a), 8,03 (1,0H, s a), 8,08 (0,5H, s a), 8,22-8,30 (2,0H, m), 8,66 (1,0H, d, J = 8,5 Hz), 8,98 (1,0H, s). EM (FAB⁺) m/z: 331 (M+H)⁺.</p>	A
109	 <p>HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,71-1,83 (0,5H, m), 1,89-1,99 (0,5H, m), 2,01-2,10 (0,5H, m), 2,13-2,30 (1,0H, m), 2,36-2,47 (1,0H, m), 2,89-2,99 (1,0H, m), 3,10-3,17 (1,0H, m), 3,17-3,23 (1,0H, m), 3,27 (4,0H, m), 3,33 (3,0H, m), 3,45-3,61 (6,0H, m), 7,81 (1,0H, s a), 8,21-8,29 (2,0H, m), 8,37-8,48 (2,0H, m), 8,59 (1,0H, d, J = 6,3 Hz), 9,38 (1,0H, s). EM (FAB⁺) m/z: 330 (M+H)⁺.</p>	C
110		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,34-1,44 (2H, m), 1,49-1,60 (2H, m), 1,75-1,88 (5H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,29-3,39 (4H, m), 3,47-3,59 (5H, m), 3,77-3,83 (2H, m), 3,96-4,01 (2H, m), 7,77 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,99 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 415 (M+H)⁺.</p>	A
111	 <p>HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,09 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,74-1,87 (2H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 3,37-3,46 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,56-3,62 (3H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 7,98 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 8,39 (1H, s a), 8,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,36 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 359 (M+H)⁺.</p>	A
112		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,48-1,64 (2H, m), 1,74-1,90 (3H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,24-3,37 (5H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 7,77 (1H, s a), 8,01 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,99 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 301 (M+H)⁺.</p>	A

[Tabla 16]

113		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,73-1,90 (6H, m), 2,10-2,13 (2H, m), 3,14-3,17 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 3,63-3,65 (1H, m), 3,77-3,79 (2H, m), 7,81 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 384(M+H) ⁺	A
114		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,74-1,81 (4H, m), 3,30-3,35 (4H, m), 3,44-3,50 (8H, m), 7,84 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,32 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,04 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 355 (M+H) ⁺	A
115		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,80 (3H, s), 3,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,39-3,48 (8H, m), 7,84 (1H, s a), 7,98 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,32 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,04 (1H, s). MS(FAB ⁺) m/z: 343 (M+H) ⁺	A
116		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,02 (1,5H, t, J = 7,1 Hz), 1,13 (1,5H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,87 (2,0H, m), 2,04-2,17 (2,0H, m), 2,80 (1,5H, s), 2,95 (1,5H, s), 3,11-3,21 (2,0H, m), 3,25-3,40 (2,0H, m), 3,57-3,70 (1,0H, m), 3,72-3,83 (2,0H, m), 4,19 (1,0H, s), 4,21 (1,0H, s), 7,81 (1,0H, s a), 7,99 (1,0H, s a), 8,23 (1,0H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1,0H, s), 8,67 (1,0H, d, J = 8,4 Hz), 9,00 (1,0H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 372 (M+H) ⁺	A
117		RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,73-1,81 (2H, m), 1,85-1,99 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,50-3,62 (5H, m), 3,64-3,69 (3H, m), 3,70-3,80 (3H, m), 4,14-4,17 (1H, m), 7,82 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 387 (M+H) ⁺	A
118	 HCl trans	RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,76-1,85 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,39-3,46 (2H, m), 3,58-3,69 (7H, m), 3,75-3,80 (2H, m), 3,84-3,87 (1H, m), 3,93-4,03 (3H, m), 7,99 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 8,39 (1H, s a), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,37 (1H, s). EM (FAB ⁺) m/z: 417 (M+H) ⁺	A

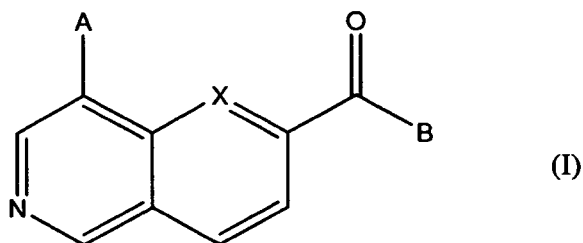
[Tabla 17]

119	 <p style="text-align: right;">cis</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,70-1,83 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,56-3,69 (7H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 4,06-4,11 (1H, m), 7,81 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 417 (M+H)⁺</p>	A
120		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,36-1,44 (2H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,41-3,47 (4H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,63-3,73 (6H, m), 3,77-3,82 (2H, m), 4,14-4,18 (2H, m), 7,86 (1H, s a), 7,98 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,06 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 430 (M+H)⁺</p>	A
121		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,73-1,82 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,54-3,81 (9H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,71-4,74 (1H, m), 6,81 (1H, t, J = 75,2 Hz), 7,82 (1H, s a), 8,00 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,00 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 453 (M+H)⁺</p>	A
122		<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,46-1,76 (6H, m), 1,81-1,93 (3H, m), 2,76 (3H, s), 2,88-2,95 (2H, m), 3,30-3,37 (2H, m), 3,87-3,93 (2H, m), 3,95-4,13 (5H, m), 7,79 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s). EM (IEN⁺) m/z: 428 (M+H)⁺</p>	A
123	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,72-1,86 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,32-3,48 (4H, m), 3,55-3,75 (5H, m), 3,85-3,97 (5H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,51-4,56 (2H, m), 7,92 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 8,36 (1H, s a), 8,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,25 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 459 (M+H)⁺</p>	A
124	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,73-1,86 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 3,35-3,48 (5H, m), 3,52-3,75 (10H, m), 3,92-4,02 (2H, m), 7,99 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 8,39 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,38 (1H, s). EM (FAB⁺) m/z: 417 (M+H)⁺</p>	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



5 en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera: A representa un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, y el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolínico, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo piperazinilo, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo y un grupo decahidroisoquinolinilo,

A1:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo di-
alquilC1-C6-carbamoilo ,
15 un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo alquilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo alcoxiC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
20 un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo ariloxi C6-C10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo arilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
entre A2,
25 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
entre A2 y
un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos
seleccionados entre A2,

A2:

30 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo di-
alquilC1-C6-carbamoilo ,
un grupo di-alquilC1-C6-aminosulfonilo,
un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquilC1-C6-amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
35 un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo cicloalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo cicloalcoxi C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquilC1-C6-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
40 un grupo halógeno-alquilo C1-C6,
un grupo halógeno-alcoxi C1-C6,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
entre A3,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados
entre A3,
45 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos
seleccionados entre A3 y
un grupo heterociclilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos
seleccionados entre A3,

A3:

5 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6,
un grupo halogeno-alcoxi C1-C6, un grupo alcoxiC1-C6-carbonilamino , un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociciloxi de 3 a 10 miembros, un grupo carbamoilo,
un grupo di-alquilC1-C6-carbamoilo y un grupo alquilsulfonilo C1-C6,

B representa un sustituyente cualquiera seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

10 un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1 y un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre B1,

B1:

un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6 y

X representa -N= o -CH=.

15 2. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que A es un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1 o un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A1.

20 3. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en el que A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

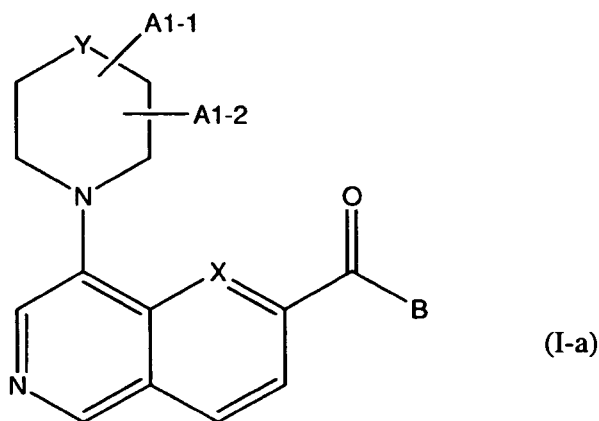
un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo,
un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
25 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo alcoxi C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
30 un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo heterociciloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y
35 un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.

4. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

40 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquilamino C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
45 un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo halogeno-alquilo C1-C6,
un grupo halogeno-alcoxi C1-C6,
50 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo heterociciloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo heterocicilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y
55 un grupo heterocicilsulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.

5. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes: un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo C1-C3 alcoxi, un grupo halógeno-alcoxi C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.
6. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que B es un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C6.
7. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.
- 10 8. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es -N=.
9. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a) :

[Fórmula química 2]



- 15 en la que cada sustituyente representa el mismo significado que en la fórmula general (I), A1-1 y A1-2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre A1, e Y representa -CH-, -CH₂-, -NH-, -N- u -O-.
- 20 10. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 9, en el que A1-2 es un átomo de hidrógeno.
11. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en el que A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:
- 25 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo alcoxi C1-C3 carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
- 30 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
- 35 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.
12. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en el que A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:

- 40 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,

- 5 un grupo alcoxi C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2,
un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2 y
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A2.
13. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:
- 10 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquil C1-C3 -amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
15 un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquil C1-C3 -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
20 un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y
un grupo heterociclisulfonilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.
- 25 14. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:
- 30 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
un grupo carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquil C1-C3 -amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3,
un grupo ciclopropiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3 y
un grupo ciclohexiloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre A3.
- 35 15. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes: un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C3, un grupo halogeno-alcoxi C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.
- 40 16. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes: un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.
- 45 17. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que A3 es el siguiente grupo de sustituyentes: un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo, un grupo metoxi y un grupo difluorometoxi.
18. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, en el que Y es -CH-, -CH₂-, -NH- o -N-.
- 50 19. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en el que A1-1 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes:
- 55 un grupo fenilo, un grupo metoxi, un grupo metoximetilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi, un grupo 2-(ciclopropiloxi)etoxi, un grupo 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo 2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi, un grupo tiazolilo, un grupo 2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi y un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxicarbonilo.
20. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 9 a 19, en el que B es un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C6.

21. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19, en el que B es un grupo amino, un grupo metilamino, o un grupo etilamino.

5 22. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21, en el que X es -N=.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo de compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 10 8-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-morfolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
15 8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
N-etil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
20 8-(4-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-[4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
N-etil-8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
25 N-etil-8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
8-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
N-etil-8-{4-[2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
4-piperidin-1-il-isoquinolina-6-carboxamida, 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolina-6-carboxamida,
4-morfolin-4-ilisoquinolina-6-carboxamida,
30 4-[(3S)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
4-[(3R)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolina-6-carboxamida,
4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida,
4-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolina-6-carboxamida,
35 *trans*-8-(4-{2-[(4-metoxitetrahydrofurano-3-il)oxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida y
4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo.

24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 como ingrediente activo.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la composición farmacéutica se usa para promover la osteogénesis.

40 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la composición farmacéutica se usa para mejorar el metabolismo óseo.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la composición farmacéutica se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

45 28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.

29. Uso del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un medicamento para promover la osteogénesis.

30. Uso del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un medicamento para mejorar el metabolismo óseo.

50 31. Uso del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

32. Uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.

33. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en la promoción de la osteogénesis.
34. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en la mejora del metabolismo óseo.
- 5 35. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.
36. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en la prevención o tratamiento de la osteoporosis.