(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 523 881**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	***A61P 15/10***	(2006.01)
A61K 31/5517	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 25/22	(2006.01)		
A61P 25/24	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2011** **E 11718393 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2569319**

(54) Título: **Heteroaril-ciclohexil-tetraazabenzo[e]azulenos**

(30) Prioridad:

10.05.2010 EP 10162451

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2014

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

DOLENTE, COSIMO y
SCHNIDER, PATRICK

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 523 881 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

Heteroaril-ciclohexil-tetraazabenzo[e]azulenos

Antecedente de la invención

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos producido principalmente por el núcleo paraventricular del hipotálamo. En la periferia, la vasopresina actúa como una neurohormona y estimula la vasoconstricción, la glicogenolisis y la antidiuresis.

Se conocen tres receptores de la vasopresina, todos ellos pertenecientes a la clase de receptores acoplados a la proteína I G. El receptor V1a se expresa en el cerebro, hígado, músculos lisos de la vasculatura, pulmón, útero y testículos, el receptor V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria, el receptor V2 se expresa en el riñón, donde regula la resorción de agua y media los efectos antidiuréticos de la vasopresina (Robben, et al., (2006). Am J Physiol Renal Physiol. 291, F257-70, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"). Los compuestos con actividad en el receptor V2 pueden ocasionar, por tanto, efectos secundarios sobre la homeostasia de la sangre.

El receptor de la oxitocina está relacionado con la familia del receptor de la vasopresina y media los efectos de la neurohormonea oxitocina sobre el cerebro y la periferia. Se cree que la oxitocina tiene efectos ansiolíticos centrales (Neumann (2008). J Neuroendocrinol. 20, 858-65, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviors in both females and males"). Por tanto, el antagonismo del receptor central de la oxitocina produciría por tanto efectos ansiogénicos, lo que se considera un efecto secundario indeseable.

En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulador y su nivel se eleva en la amígdala durante el estrés (Ebner, et al., (2002). Eur J Neurosci. 15, 384-8, "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"). Se sabe que los acontecimientos estresantes de la vida pueden desencadenar depresión mayor y ansiedad (Kendler, et al., (2003). Arch Gen Psychiatry. 60, 789-96, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety") and that both have very high comorbidity, donde la ansiedad frecuentemente precede la depresión mayor (Regier, et al., (1998). Br J Psychiatry Suppl. 24-8, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"). El receptor V1a está ampliamente expresado en el cerebro y especialmente en las zonas límbicas como la amígdala, septos laterales e hipocampo, que tienen un papel importante en la regulación de la ansiedad. De este modo, los ratones que tienen una inactivación genética de V1a muestran una reducción en el comportamiento ansioso en los ensayos de laberinto elevado en forma de cruz, campo abierto y caja de luz-oscuridad (Bielsky, et al., (2004). Neuropsychopharmacology, 29, 483-93, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"). La regulación por defecto del receptor V1a mediante el uso de una inyección con oligonucleótido de sentido contrario en el septo también ocasiona una reducción en la conducta ansiosa (Landgraf, et al., (1995). Regul Pept. 59, 229-39, "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats"). La vasopresina o el receptor V1a también están implicados en otros trastornos neuropsicológicos: estudios genéticos vincularon recientemente el polimorfismo de secuencia en el promotor del receptor V1a humano con trastornos del espectro autista (Yirmiya, et al., (2006). 11,488-94, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"), se ha demostrado que la administración intranasal de vasopresina afecta a la agresión en varones humanos (Thompson, et al., (2004). Psychoneuroendocrinology. 29, 35-48, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication") and vasopressin levels were found to be elevated in schizophrenic patients (Raskind, et al., (1987). Biol Psychiatry. 22, 453-62, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients") and patients with obsessive-compulsive disorder (Altemus, et al., (1992). Arch Gen Psychiatry. 49, 9-20, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder").

El receptor V1a también media en los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro mediante la regulación central de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca en el núcleo del tracto solitario (Michelini y Morris (1999). Ann N Y Acad Sci. 897, 198-211, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise"). En la periferia induce la contracción de los músculos lisos vasculares y la inhibición crónica del receptor V1a mejora los parámetros hemodinámicos en ratas con infarto de miocardio (Van Kerckhoven, et al., (2002). Eur J Pharmacol. 449, 135-41, "Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats"). De este modo, se espera que los antagonistas de V1a con penetración mejorada a través de la barrera hematoencefálica sean una ventaja.

Se ha demostrado que un antagonista del receptor de la vasopresina V1a era eficaz para reducir la dismenorrea en escenarios clínicos (Brouard, et al., (2000). Bjog. 107, 614-9, "Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea"). El antagonismo del receptor de V1a también se ha implicado en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (Aughton, et al., (2008). Br J Pharmacol. doi:10.1038/bjp.2008.253, "Pharmacological profiling of neuropeptides on rabbit vaginal wall and vaginal artery smooth muscle in vitro"). En un

estudio reciente, se ha sugerido que los antagonistas del receptor V1a tienen un papel terapéutico tanto en la disfunción eréctil como en la eyaculación prematura (Gupta, et al., (2008). Br J Pharmacol. 155, 118-26, "Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V(1A) receptors and not oxytocin receptors").

Los documentos WO2004/074291 y WO2006/021882 describen tiazolobenzodiazepinas como antagonistas de la vasopresina.

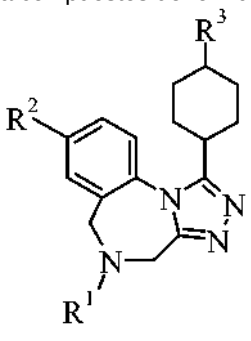
Campo de la invención

La presente invención se refiere a heteroaril-ciclohexil-tetraazabenzo[e]azulenos, que actúan como modulares del receptor V1a, y en particular como antagonistas del receptor V1a, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso como medicamentos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I útiles para actuar periférica y centralmente en las dolencias de dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

donde R^1, R^2 y R^3 son como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos que actúan como moduladores del receptor V1a, y en particular como antagonistas del receptor V1a. Es un objeto adicional de la invención proporcionar inhibidores selectivos del receptor V1a ya que se espera que la selectividad dé como resultado un potencial bajo para causar efectos secundarios indeseado del uso fuera de indicaciones, tal como se ha descrito anteriormente.

Dichos antagonistas de V1a son útiles como agentes terapéuticos que actúan periférica y centralmente sobre las dolencias de dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva. Las indicaciones particulares con respecto a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.

La actividad de V1a se puede detectar como se describe en la sección experimental.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente memoria descriptiva se aplican a los términos en cuestión, tanto si aparecen solos como junto con otro término.

Como se usa en el presente documento, los términos "alquilo C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, define un radical hidrocarburo que es lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, donde el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (*i*-propilo), n-butilo, *i*-butilo(*iso*-butilo), 2-butilo (*sec*-butilo), t-butilo (*terc*-butilo) y similares. Los grupos alquilo particulares son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma más particular son metilo, etilo e isopropilo.

El término "alcoxi C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, denota un grupo -O-R' donde R' es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, *terc*-butoxi y similares. Los grupos alcoxi particulares son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. De forma más particular es metoxi.

El término “arilo", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que contiende de 6 a 14, especialmente de 6 a 10, átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático o varios anillos condensados de los que al menos uno es aromático. Los ejemplos incluyen fenilo (Ph), bencilo, naftilo, bifenilo, antrilo, azalenilo o indanilo. Especialmente es fenilo.

El término “heteroarilo", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo cíclico aromático que tiene un anillo de 5 a 6 miembros y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, en dicho grupo al menos un anillo heterocíclico es aromático. El término "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo de 5 miembros, y que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independiente entre O, S y N. Los anillos de 5 miembros individuales particulares tienen 2 N y 1O, 2N y 1S, 2N, 1S y 1N, o 1O y 1N. Los ejemplos de "heteroarilo de 5 miembros" incluyen tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 1H-pirazol-1-ilo y similares. Son particularmente tiazol-4-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,4]-tiadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 1,2,4--oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo y [1,3,4]oxadiazol-2-ilo. El (heteroarilo de 5 miembros" específico está unido mediante un átomo de carbono al resto ciclohexilo.

El "heteroarilo de 5 miembros", solo o junto con otros grupos, sustituido por dos R*adyacentes que forman conjuntamente un "anillo que comprende 4, 5, 6 o 7 C" se refiere a un grupo aromático que tiene un anillo aromático de 5 miembros, y que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independiente entre O, S y N, especialmente seleccionados entre O y N, y un anillo no aromático condensado que tiene 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, especialmente 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazolilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol y similares. Son particulares 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-ilo y 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-ilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono de 3 a 8 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Son particulares los grupos cicloalquilo que tienen un anillo de carbono con 3, 4, 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "ciano", solo o junto con otros grupos, denota el grupo -CN.

El término "hidroxi", solo o junto con otros grupos, denota el grupo -OH.

El término "Boc" ("BOC", "boc"), solo o junto con otros grupos, denota el grupo $-C(=O)O(CH_3)_3$.

El término "halógeno", solo o junto con otros grupos, denota cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). Los halógenos específicos son F y Cl, es particular el Cl.

El término "halogenoalquilo C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios halógenos, es particular el "fluoroalquilo -C_{1-6}", por ejemplo, los siguientes grupos: CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CF_3$, CF_2CHF_2, y similares.

El término "hidroxialquilo -C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios hidroxi, por ejemplo, los siguientes grupos: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metil-etil- o 2-hidroxipropil-y similares.

El término "cianoalquilo C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios ciano, por ejemplo, los siguientes grupos: cianometilo, 2-cianoetilo, 2-ciano-1-metil-etil- o 2- cianopropil- y similares.

El término "halogenoalcoxi C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido por uno o varios halógenos, es particular el "fluoroalcoxi -C_{1-6}", por ejemplo, el siguiente grupo: $F-CH_2-O$.

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o varios" significa desde un sustituyente hasta el número más alto posible de sustituciones, es decir, la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes. Por lo tanto, uno, dos o tres sustituyentes son particulares. Son incluso aún más particulares uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a portadores y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los restantes componentes de la formulación.

La expresión "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende los componentes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinar los componentes especificados en las cantidades especificadas. Preferentemente, abarba un producto que comprende uno o más principios activos, y un portador opcional que comprende componentes inertes, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

El término "inhibidor" denota un compuesto que compite con, reduce o evita la unión de un ligando particular con un receptor particular o que reduce o evita la inhibición de la función de una proteína particular.

La expresión "concentración inhibidora semimáxima" (CI_{50}) denota la concentración de un componente particular necesario para conseguir una inhibición del 50 % de un proceso biológico in vitro. Los valores de la CI_{50} se pueden convertir de forma logarítmica en valores pIC_{50} (-log IC_{50}), donde los valores más elevados indican una potencia exponencialmente superior. El valor de la CI_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo concentraciones, utilizadas. El valor de la CI_{50} se puede convertir en una constante de inhibición absoluta (Ki) mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). La expresión "constante de inhibición " (Ki) denota la afinidad de enlace absoluta de entre un inhibidor particular y un receptor. Se mide usando ensayos de unión competitiva y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía el 50% de los receptores si no está presente ningún ligando competidor (por ejemplo, un radioligando). Los valores de Ki se pueden convertir de forma logarítmica en valores pLi (-log Ki), donde los valores más elevados indican una potencia exponencialmente superior.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una patología, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la patología. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, patología tratada, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y estado de salud relativo del paciente, la vía y forma de la administración, el criterio médico del especialista o veterinario, y otros factores.

La expresión "como se define en el presente documento" y "como se describe en el presente documento", cuando se refiere a una variable, incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferidas, más preferidas y la más preferida, en caso de haberlas.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser el necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadiesen inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

El término "aromático" denota la idea convencional de aromaticidad tal como se define en la bibliografía, en particular en la IUPAC -Compendium of Chemical Terminology, 2ª, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" denota cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico tales como los desintegrantes, aglutinantes, cargas, disolventes, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares. Los ejemplos de dichas sales con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluensulfonilo, ácido trifluoroacético y similares. Son particulares el ácido clorhídrico y el ácido fórmico. Es específico el ácido clorhídrico.

El término "grupo saliente" denota el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con dicho término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo que se puede desplazar en condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, alcano o arilenosulfoniloxi, tales como metano sulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, toxiloxi, y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, y aciloxi.

La siguiente tabla relaciona abreviaturas utilizadas en el presente documento.

Tabla 1: abreviaturas

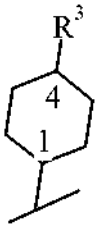
$(BOC)_2O$	pirocarbonato de di-*terc*-butilo
$(COCl)_2$	(Di)cloruro de oxalilo
AcOH	ácido acético
CH_2Cl_2	diclorometano
$((CH_3)_3CCO)_2O$	anhídrido trimetilacético
CuCl	cloruro de cobre(I)
Peryodinano de Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1, 1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona
DMF	dimetilformamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMSO	dimetilsulfóxido

(dppf/$PdCl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
EDTA	tetraacetato de etilendiamina
EtN_3	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HEPES	ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico
HF-piridina	fluorohidrato de piridina
H2O	agua
H_2SO_4	ácido sulfúrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
KHF_2	bifluoruro de potasio
K_3PO_4	fosfato de potasio
reactivo de Lawesson	2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro
MeOH	metanol
MS	espectroscopía de masas
Na_2CO_3	carbonato de sodio
$NaNO_2$	nitrito de sodio
NaOEt	etóxido sódico
NaOH	hidróxido de sodio
n-BuOH	n-butanol
NCS	*N*-clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear,
$PdCl_2$	dicloruro de paladio
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio
Pd(PPh)3	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(O)
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
PtO_2	óxido de platino
P-TsOH	ácido p-toluenosulfónico
(PPh)3	trifenilfosfina
ARN	ácido ribonucleico
RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida
TA	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
Selectfluor	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
t-BuOK	*terc*-butóxido potásico
THF	tetrahidrofurano
Tris	*Tris*(hidroximetil)-aminometano
$ZnBr_2$	Bromuro de zinc

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas, métodos de uso, y métodos para preparar los compuestos anteriormente mencionados.

Los compuestos de fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los estereoisómeros individuales y sus mezclas, es decir, sus isómeros ópticos individuales y sus mezclas. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y está previsto que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros tanto en mezcla como puros o compuestos parcialmente purificados estén incluidos en la presente invención. Está previsto incluir en la presente invención todas las formas isoméricas citadas de dichos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir según es conocido en la técnica por la modificación adecuada de metodología descrita en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar por cristalografía de rayos x de productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contienen un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de manera que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo por métodos bien conocidos en la materia, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por la separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tal como cristalización fraccionada o cromatografía.

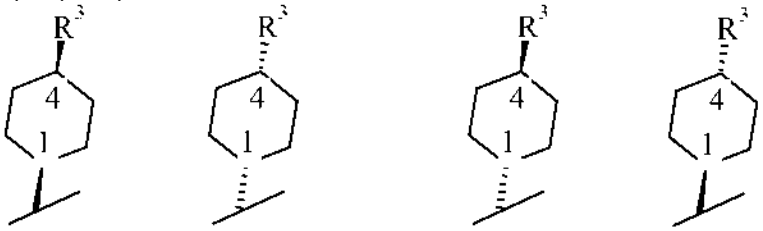
Esto se aplica en particular al grupo principal (HG) de arilo de los compuestos de fórmula I, a saber,



HG,

cuando al menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R^3 podría comprender adicionalmente átomos de carbono asimétricos. Deberá entenderse que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos principales y sus mezclas.

En particular, estos grupos principales HG son



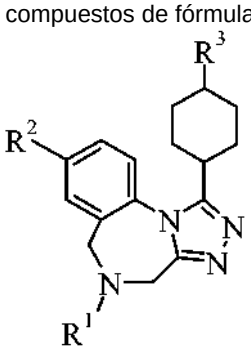
HG-1 HG-2 HG-3 HG-4

cis *trans*

los HG más especiales son *trans.*

Se entiende adicionalmente que todas las realizaciones de la invención tal como se describe en el presente documento se pueden combinar entre sí.

Con detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

en la que

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},

iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},

iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},

v) -C(O)O-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6}-;

vi) cicloalquilo, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},

vii) $-S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, donde

q es 0 o 1,
cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^i y R^{ii} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido
por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},

viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, donde

r es 1, 2 o 3,
cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^{iii} y R^{iv} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}, y

ix) $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, donde
s es 1, 2 o 3,
cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^v y R^{vi} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}-;

R^2 es halógeno;

R^3 es un heteroarilo de 5 miembros, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halogenoalquilo -C_{1-6}- e hidroxialquilo-C_{1-6}, donde

n = 1, 2 o 3;
y dos R* adyacentes entre sí pueden formar un anillo que comprende 4, 5, 6 o 7 C;

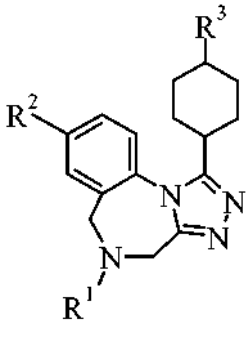
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es metilo y R^2 es cloro.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es H y R^2 es cloro.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es Boc y R^2 es cloro.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I,



I

en la que

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H

ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},

iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},

iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},

v) -C(O)O-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6}-;

vi) cicloalquilo, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},

vii) -$S(O)_2$-$(CH_2)_q$-NR^iR^{ii}, donde

q es 0 o 1,
cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^i y R^{ii} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},

viii) -$(CH_2)_r$-$NR^{iii}R^{iv}$, donde

r es 1, 2 o 3,
cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^{iii} y R^{iv} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}, y

ix) -$C(O)(CH_2)_s$-NR^vR^{vi}, donde

s es 1, 2 o 3,
cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^v y R^{vi} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}-;

R^2 es halógeno;
R^3 es un heteroarilo de 5 miembros, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}- y halogenoalquilo C_{1-6}, donde n = 1-2;
y dos R* adyacentes entre sí puede formar con los grupos a los que están unidos un anillo que comprende 4, 5, 6 o 7 C;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-6},

iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido,

iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido o sustituido por de 1 a 2 OH,

v) -C(O)O-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido;

vi) cicloalquilo no sustituido,

vii) $-S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, donde q es 0 y
cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6},

viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, donde r es 2, y
cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, y

ix) $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, donde s es 1, y
cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, 2,2-difluoro-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-metilamino-etilo, acetilo, 2-dimetilamino-acetilo, 2-hidroxi-acetilo, Boc, ciclobutilo, ciclopentilo, dimetilsulfonamidilo y metanosulfonilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 2 halógenos,

iii) $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido o sustituido por de 1 a 2 OH, y

vi) cicloalquilo no sustituido.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, 2,2-difluoro-etilo, ciclobutilo, acetilo y metanosulfonilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es H.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es -alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es metilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es etilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es isopropilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es -alquilo C_{1-6}- sustituido por de 1 a 2 halógenos.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es 2,2- difluoro-etilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es alquilo C_{1-6}- sustituido por de 1 a 2 alcoxi C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es 2-metoxi-etilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es metanosulfonilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es -C(O)-alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es acetilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es -C(O)-alquilo C_{1-6}-sustituido por de 1 a 2 OH.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es 2-hidroxiacetilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es -C(O)O-alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es Boc.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es cicloalquilo no sustituido.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es ciclobutilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es ciclopentilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es $-S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, donde q es 0 y cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es dimetilsulfonamidilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, donde r es 2, y cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es 2-metillamino-etilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, donde s es 1, y cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^1 es 2-dimetilamino-acetilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^2 es cloro o flúor.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^2 es cloro.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^2 es flúor.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) [1,2,4]oxadiazolilo,

ii) [1,3,4]oxadiazolilo,

iii) oxazolilo,

iv) tiazolilo,

v) [1,2,4]tiadiazolilo,

vi) isoxazolilo, y

vii) 1H-pirazolilo;
cada uno no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}, donde n = 1, 2 o 3, o dos R* adyacentes entre sí forman con los átomos a los que están unidos un anillo que comprende 6 C.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) [1,2,4]oxadiazolilo,

ii) [1,3,4]oxadiazolilo,

iii) oxazolilo,

iv) tiazolilo,

v) [1,2,4]tiadiazolilo, y

vi) isoxazolilo

cada uno no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}, donde n= 1-2 y dos R* adyacentes entre sí puede formar con los átomos a los que están unidos un anillo que comprende 6 C.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en oxazol-2-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 4,5-bis(hidroximetil)isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-cloro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-oxazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol, 5-cloro-4-metiltiazol-2-ilo, 5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-oxazol-2-ilo, oxazol-2-ilo y tiazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 2-metil-tiazol-4-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, 4-cloro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-oxazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo y 5-metil-oxazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en [1,2,4]oxadiazolilo, isoxazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo, oxazolilo y tiazolilo, cada uno no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo, oxazolilo o tiazolilo, cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es isoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 5-etil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-oxazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 4-cloro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo y 4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,2,4]oxadiazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,2,4]oxadiazolilo, no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-isopropil-[1 ,2,4]oxadiazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,3,4]oxadiazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo $C_{1-6.}$

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,3,4]oxadiazolilo, no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es oxazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es oxazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n= 1-2 y cada R* se selecciona individualmente entre halógeno y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-cloro-4-metiloxazol-2-ilo.
Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es oxazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n= 1-2 y cada R* es individualmente alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4-metil-oxazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es oxazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-metil-oxazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es tiazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo $C_{1-6.}$

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-cloro-4-metiltiazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es tiazolilo, no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4-metil-tiazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 2-metil-tiazol-4-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4,5-dimetiltiazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es tiazol-2-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,2,4]tiadiazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es [1,2,4]tiadiazolilo, no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6}.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es isoxazolilo, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}, y dos R* adyacentes entre sí pueden formar un anillo que comprende 6 C.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es isoxazolilo, sustituido por $(R^*)_n$, donde n= 2 y cada R* es individualmente alquilo C_{1-6}. Y dos R* adyacentes entre sí forman un anillo que comprende 6 C.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es isoxazolilo, y cada R* es individualmente alquilo C_{1-6}. Y dos R* adyacentes entre sí forman un anillo que comprende 5 C.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4,5-dimetil-isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es isoxazolilo, sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno e hidroxialquilo $C_{1-6.}$

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4,5-bis(hidroximetil)isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es isoxazolilo, sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1-2 cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo $C_{1-6.}$

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4-cloro-5-metil-isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-etil-isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 5-metil-isoxazol-3-ilo.

Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 1H-pirazol-1-ilo.

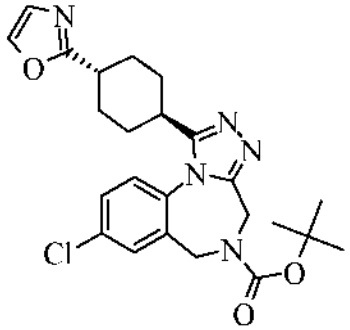
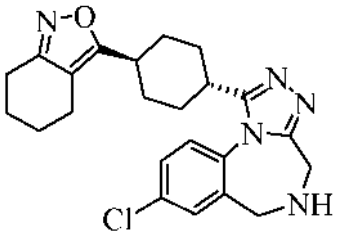
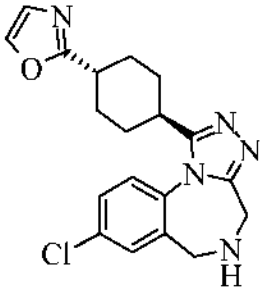
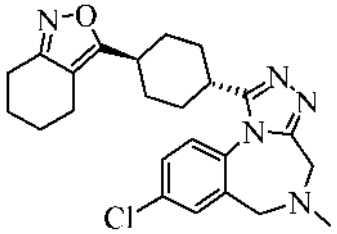
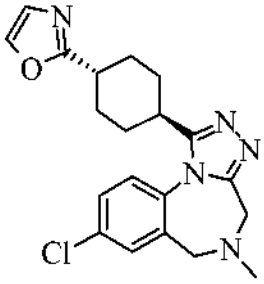
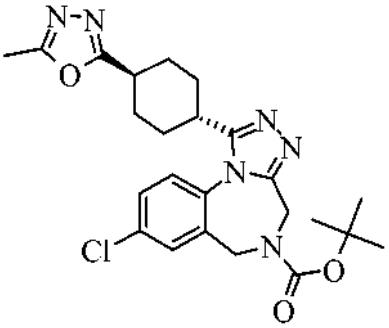
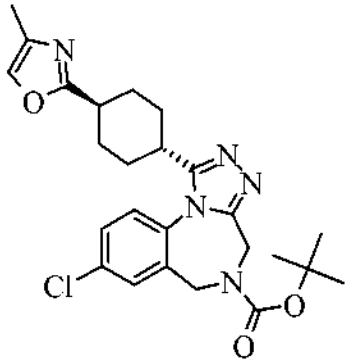
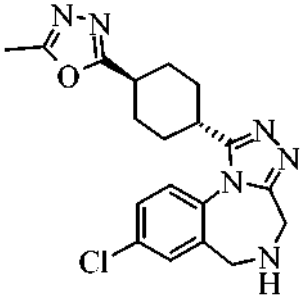
Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 1H-pirazol-1-ilo sustituido por $(R^*)_n$, donde n = 1, 2 o 3 y cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6}.

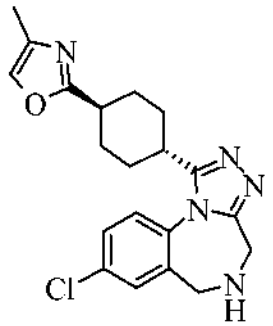
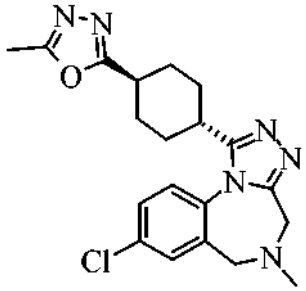
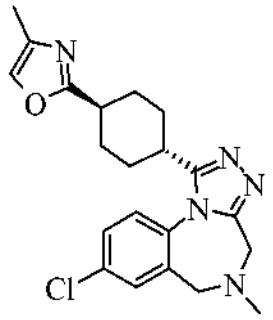
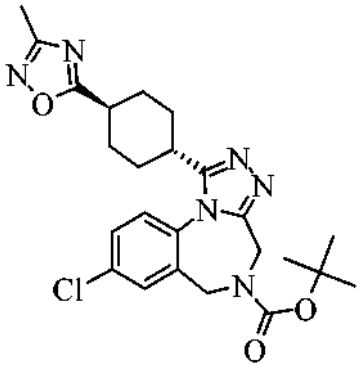
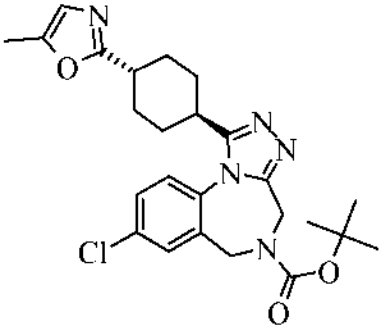
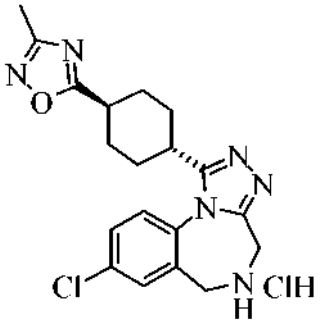
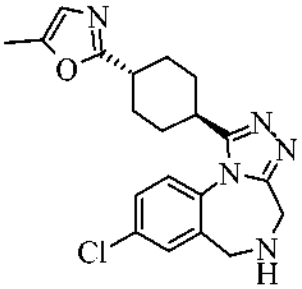
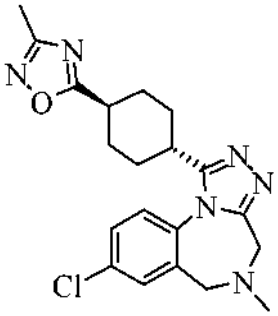
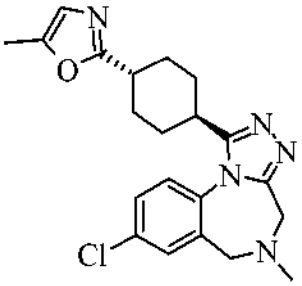
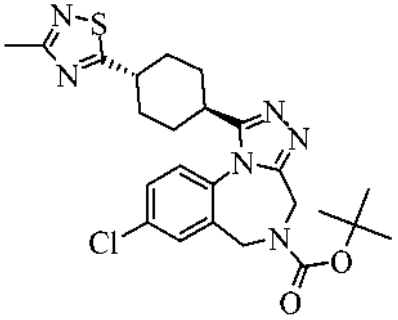
Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo.

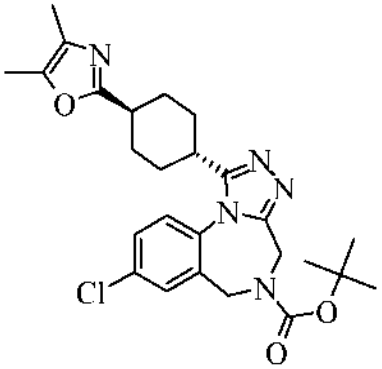
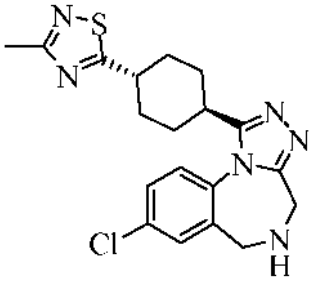
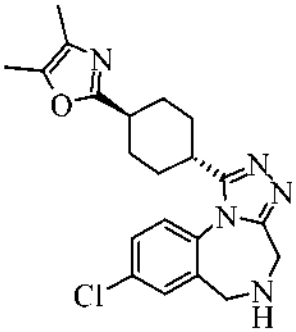
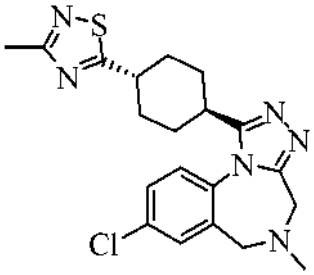
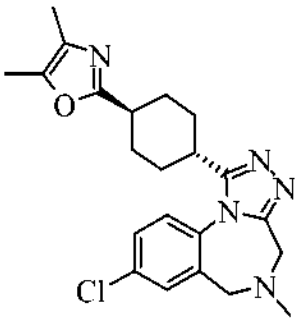
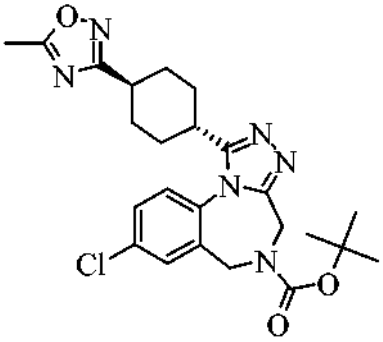
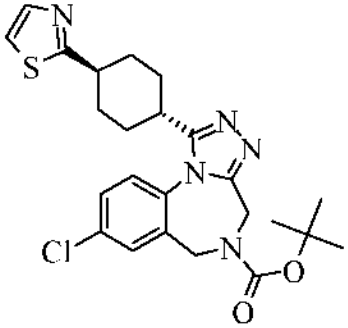
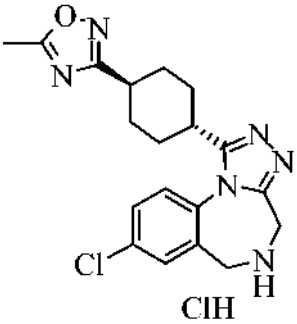
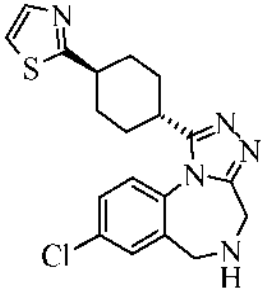
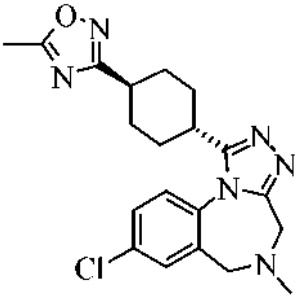
Una determinada realización de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, donde R^3 es 3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-ilo.

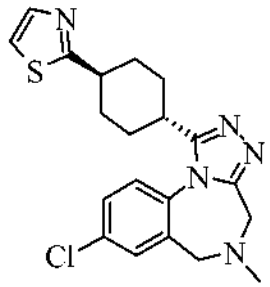
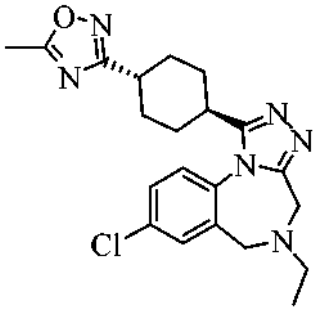
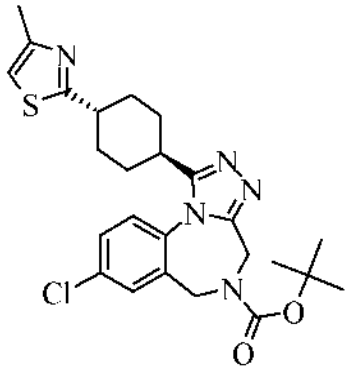
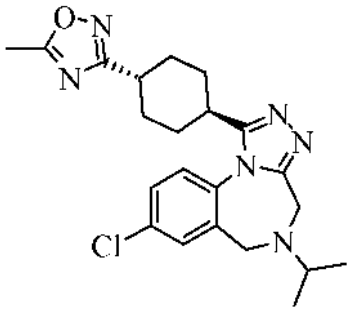
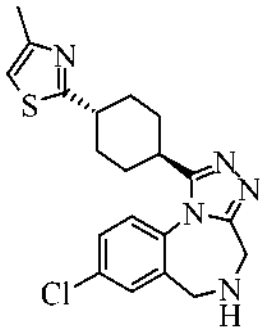
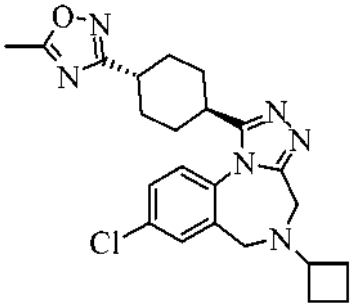
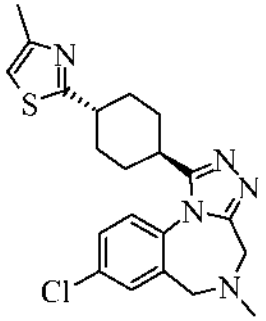
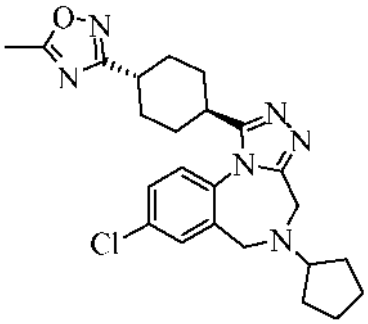
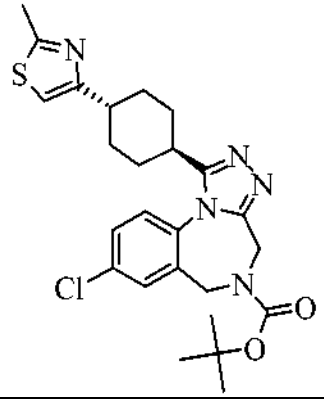
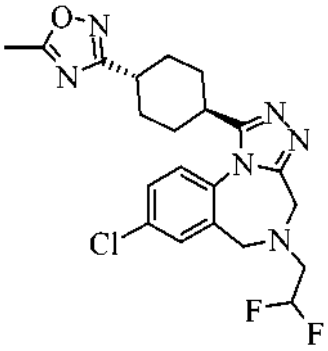
Los ejemplos del compuesto de acuerdo con la invención se muestran en la parte experimental y en la tabla siguiente.

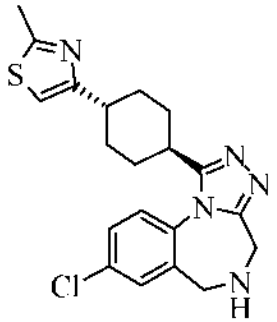
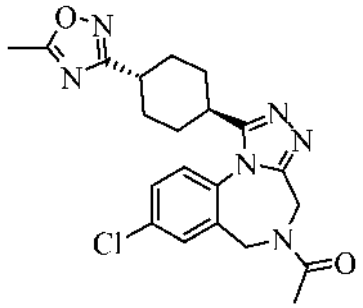
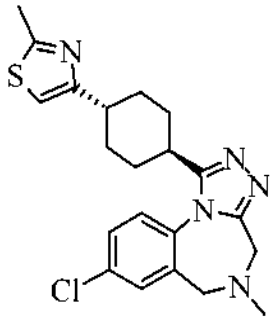
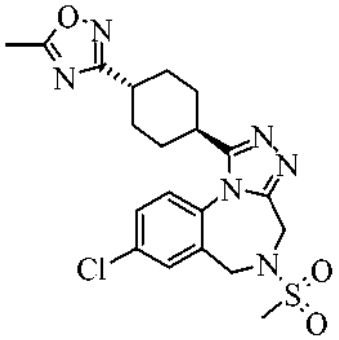
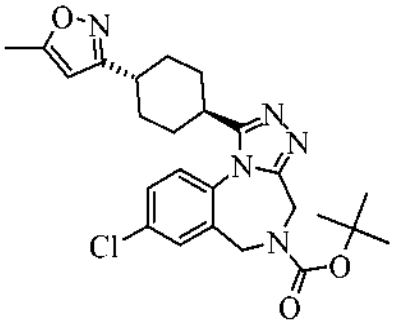
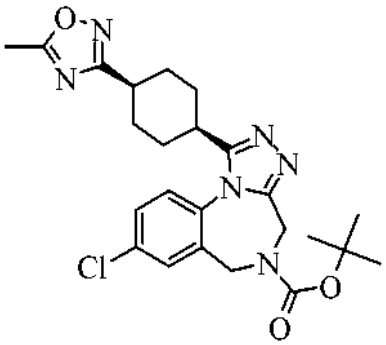
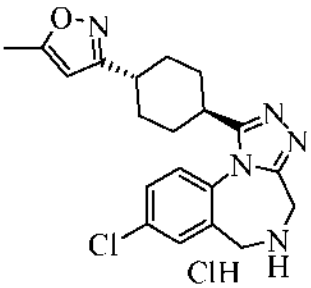
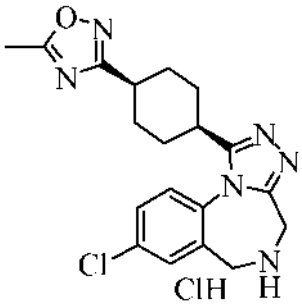
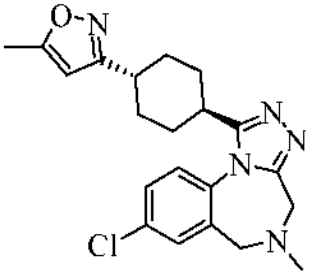
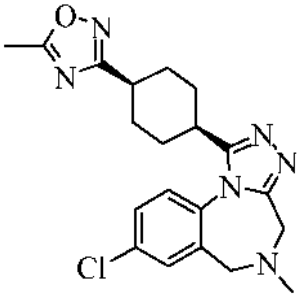
Tabla 2: Estructuras de ejemplos seleccionados

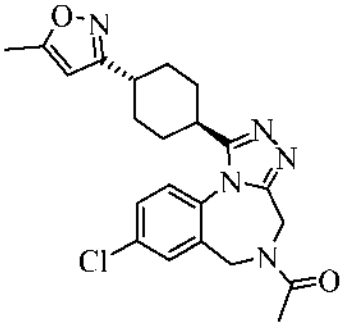
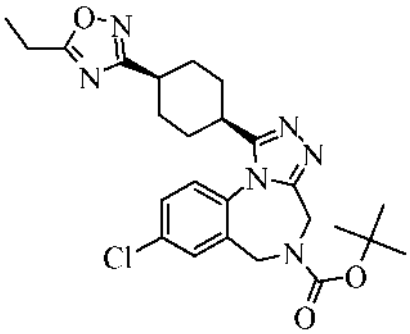
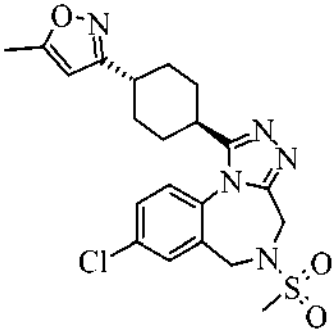
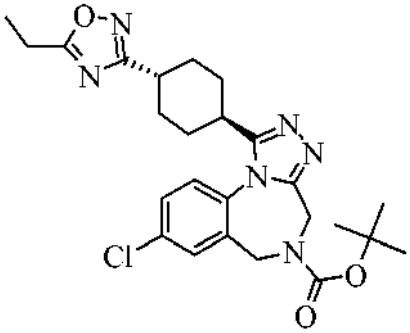
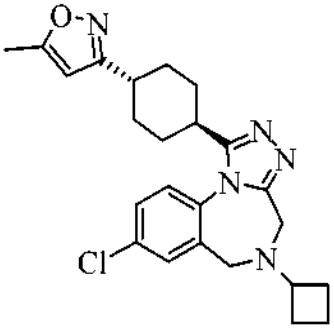
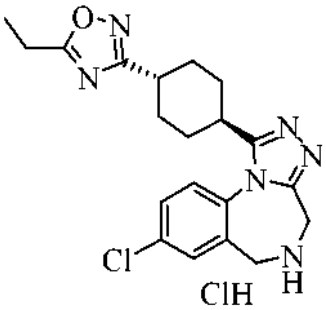
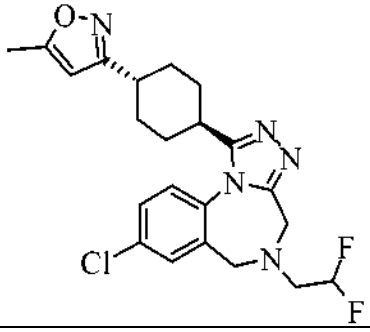
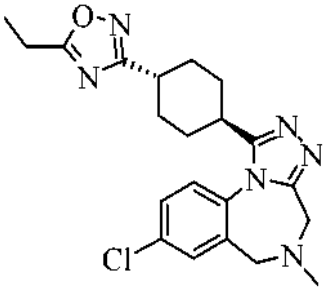
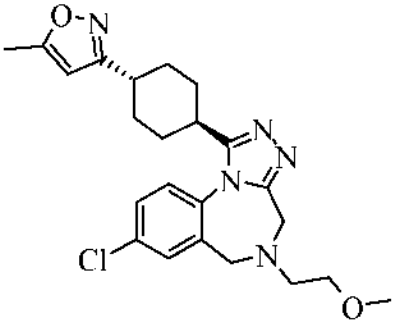
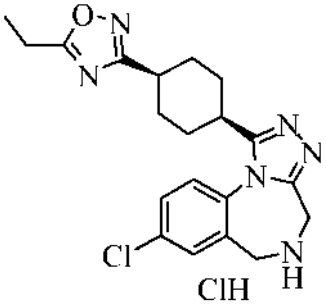
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1		61	
2		62	
3		63	
4		64	

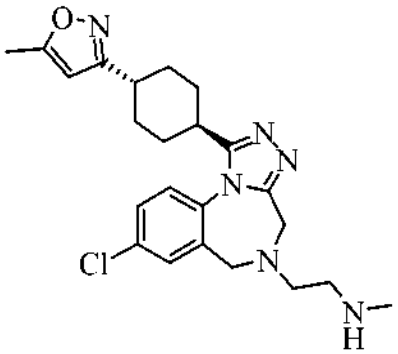
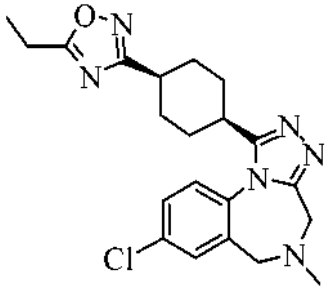
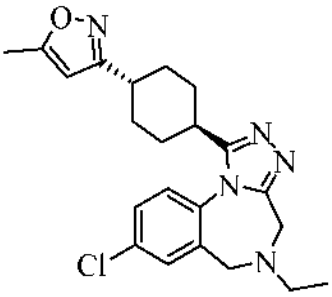
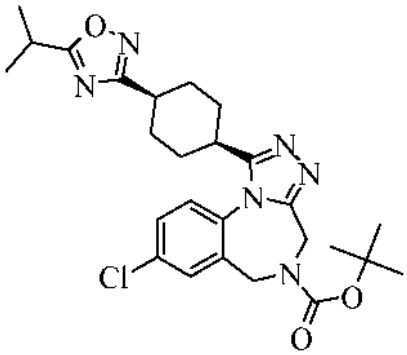
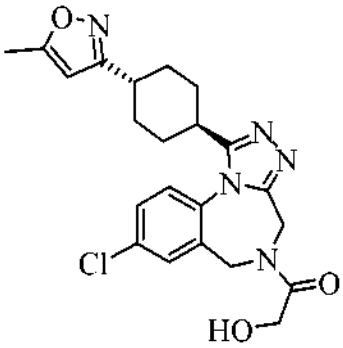
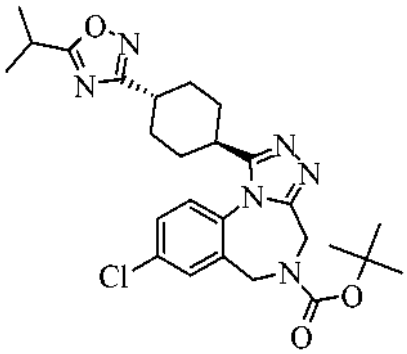
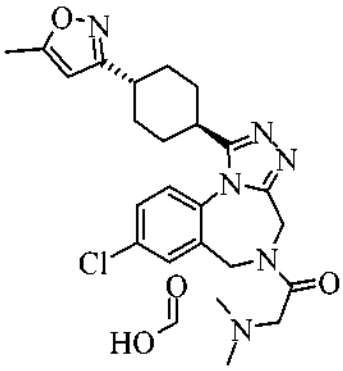
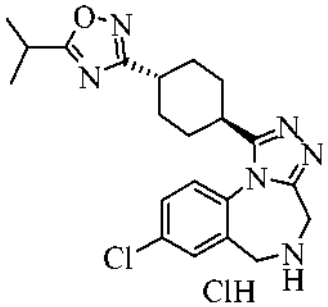
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
5		65	
6		66	
7		67	
8		68	
9		69	

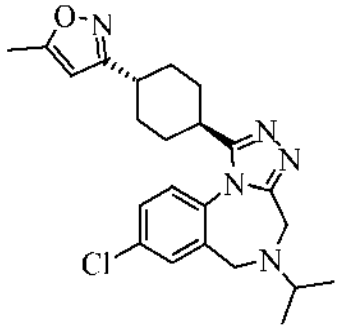
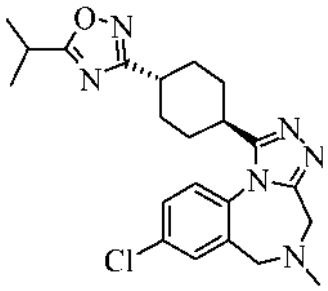
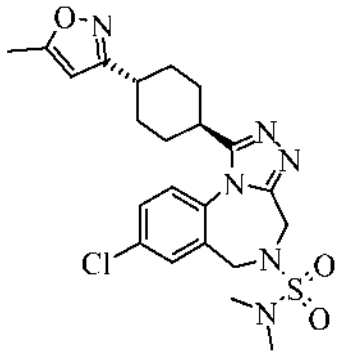
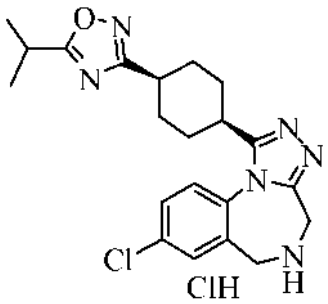
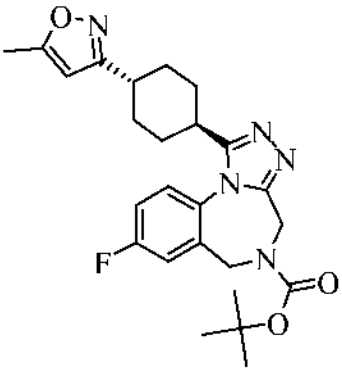
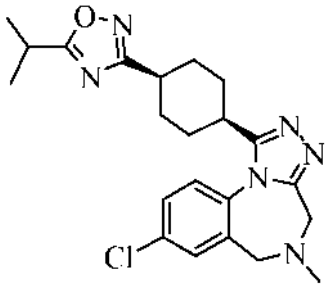
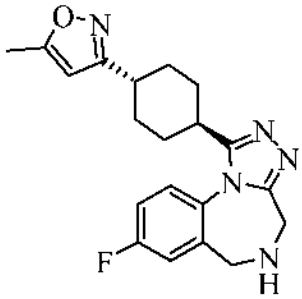
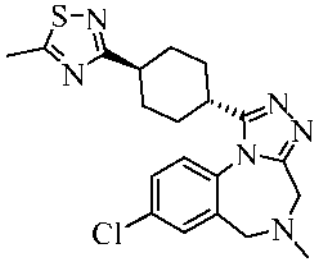
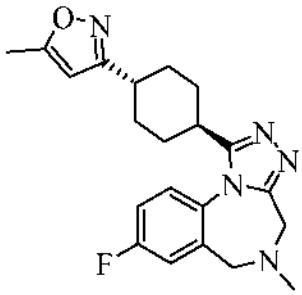
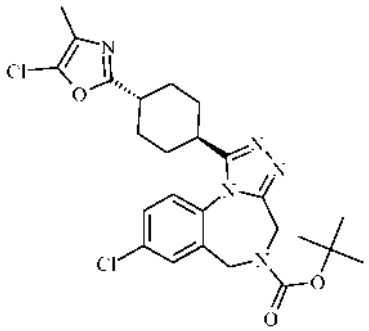
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
10		70	
11		71	
12		72	
13		73	
14		74	

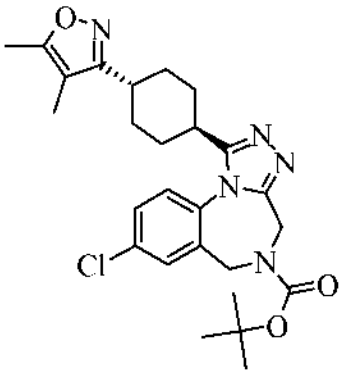
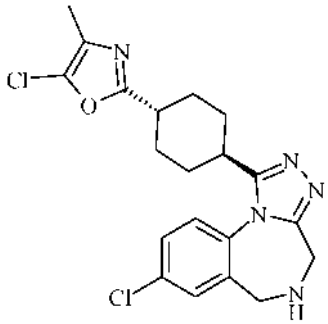
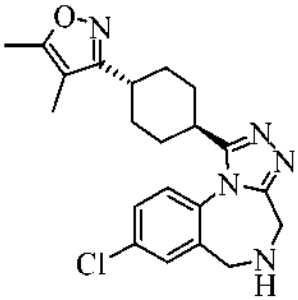
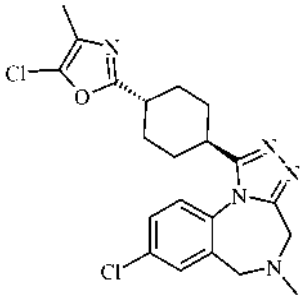
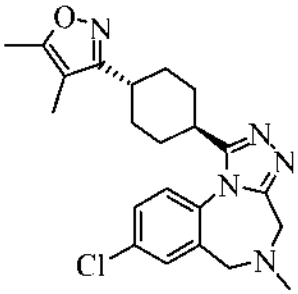
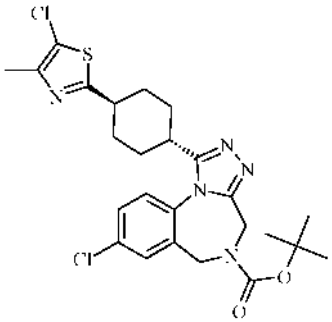
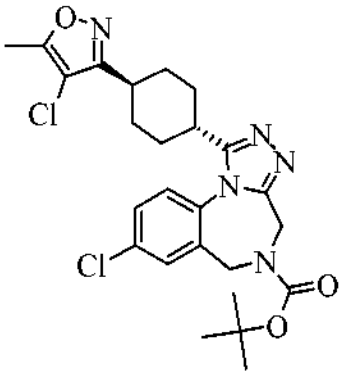
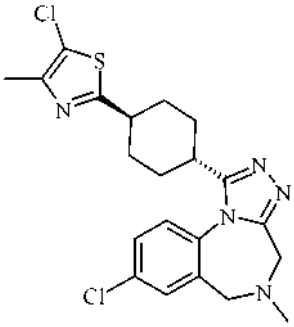
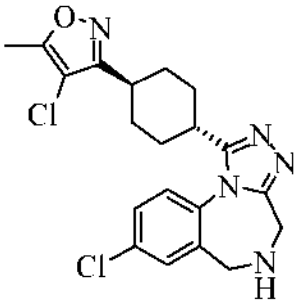
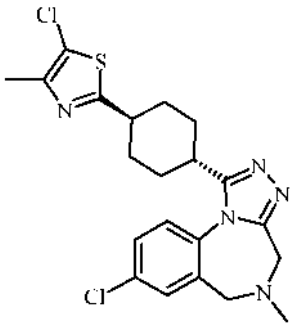
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
15		75	
16		76	
17		77	
18		78	
19		79	

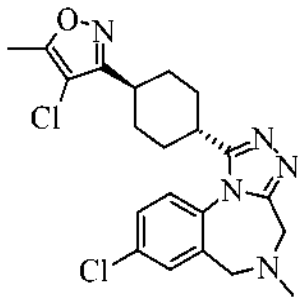
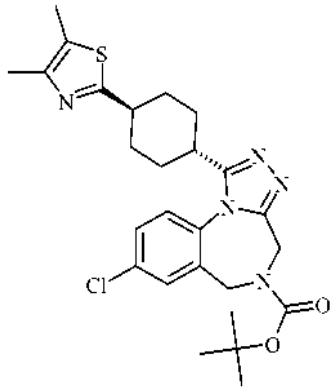
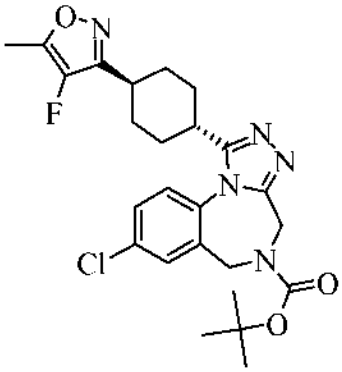
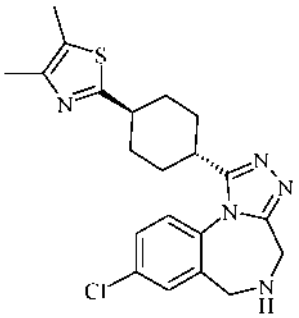
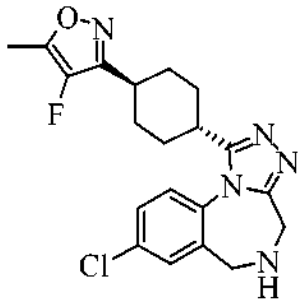
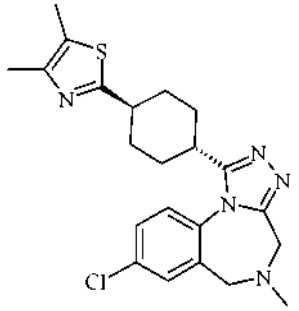
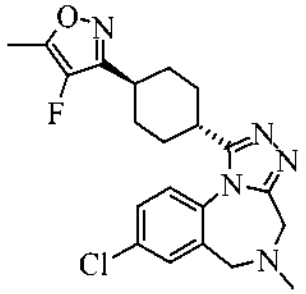
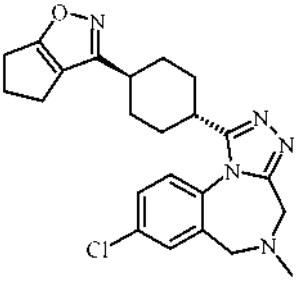
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
20		80	
21		81	
22		82	
23		83	
24		84	

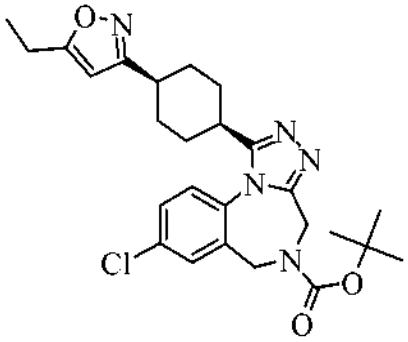
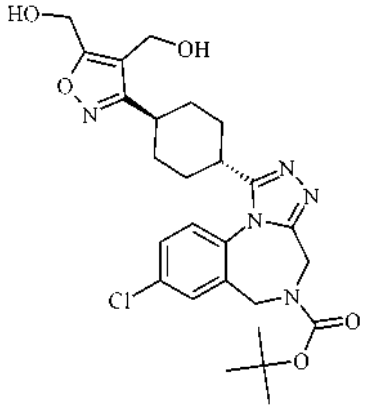
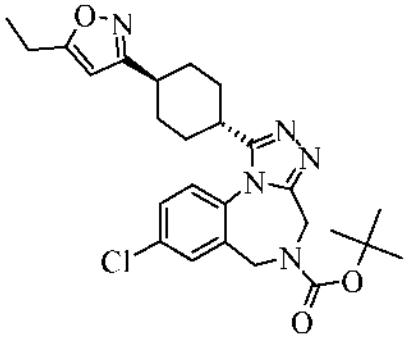
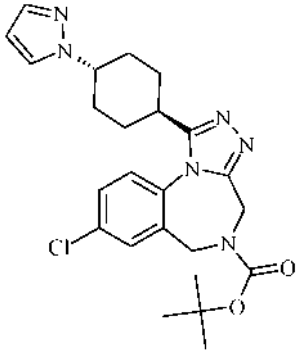
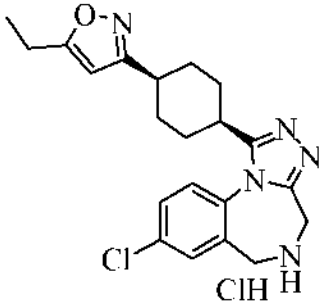
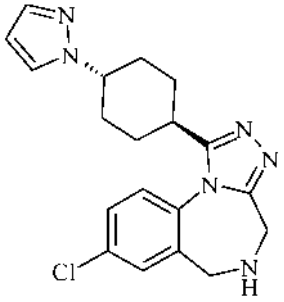
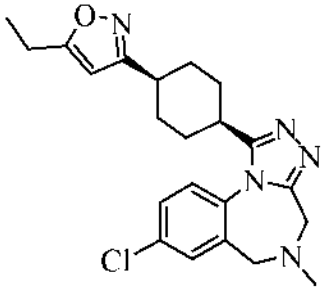
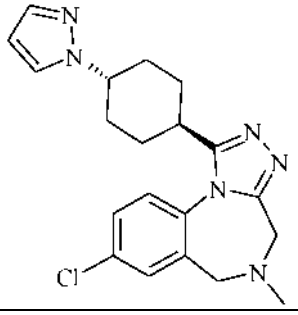
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
25		85	
26		86	
27		87	
28		88	
29		89	

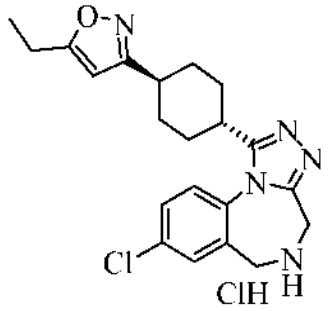
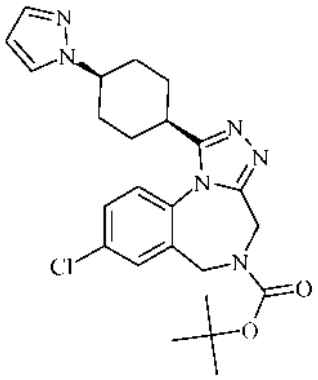
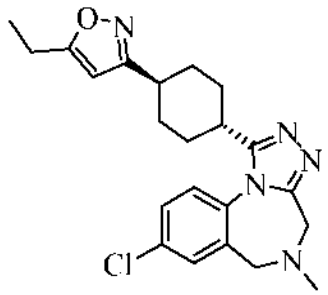
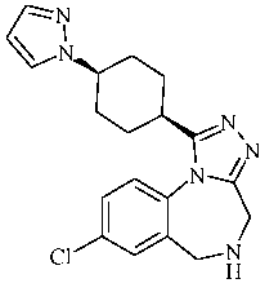
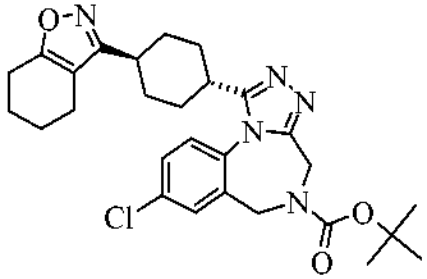
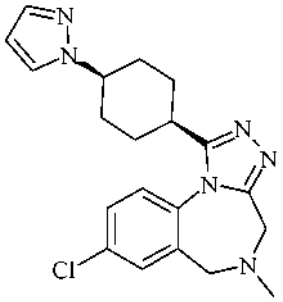
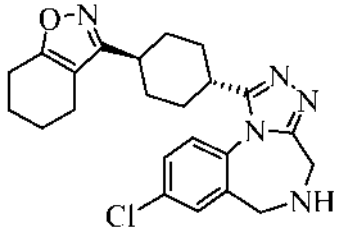
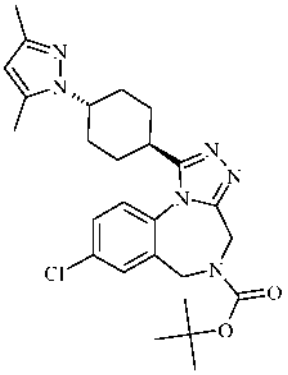
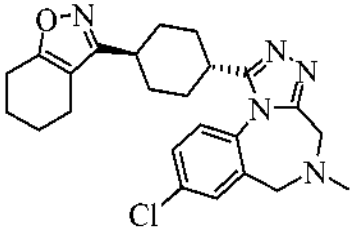
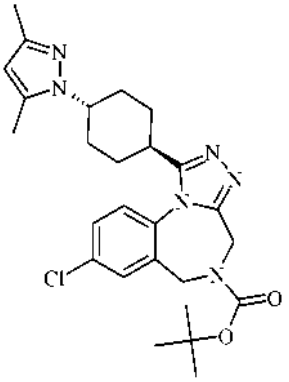
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
30		90	
31		91	
32		92	
33		93	

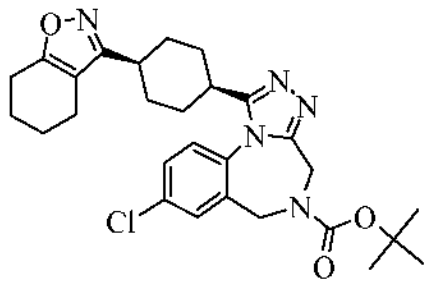
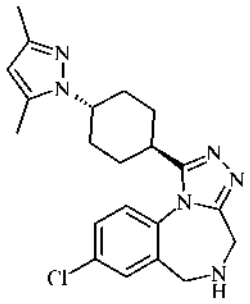
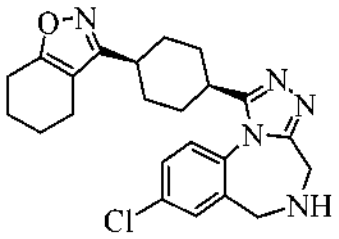
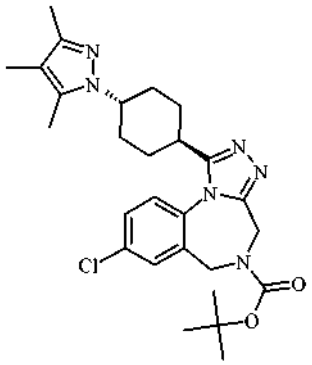
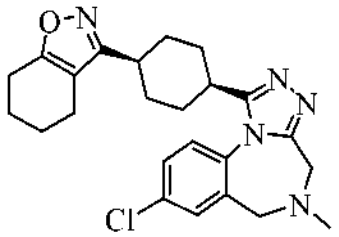
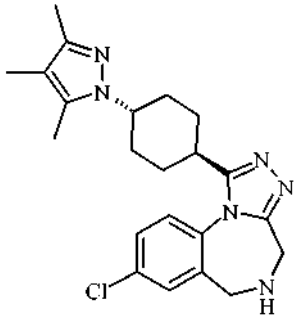
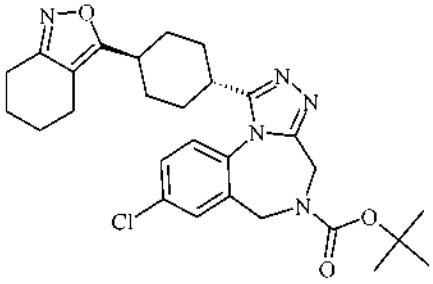
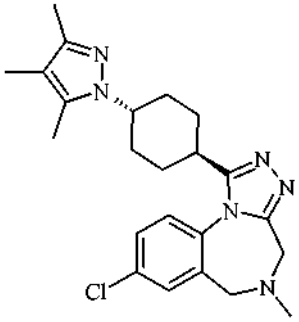
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
34		94	
35		95	
36		96	
37		97	
38		98	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
39		99	
40		100	
41		101	
42		102	
43		103	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
44		104	
45		105	
46		106	
47		107	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
48		108	
49		109	
50		110	
51		111	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
52		112	
53		113	
54		114	
55		115	
56		116	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
57		117	
58		118	
59		119	
60		120	

Los compuestos específicos de la invención se muestran en los ejemplos. De forma particular son
terc-butil éster del ácido *Trans*-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,S,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetra-azabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*] azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico

cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno
,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*] azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-(2-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etil)-metilamina,
terc-butil éster del ácido *trans*-1-[4-(4,5-Bis-hidroximetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5il}-etanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxietanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-dimetil-amino-etanona,
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido rans-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e] azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílixo,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e] azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
dimetilamida del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-sulfónico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azul eno,
trans-8-cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo [*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e] azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-Fluoro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y
trans-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos específicos de la invención se muestran en los ejemplos. De forma particular son
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido rans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,

trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-(2-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etil)-metilamina,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e] azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxi-etanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-dimetilamino-etanona,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
dimetilamida del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-sulfónico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-Fluoro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]-azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno- 5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo-[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[l,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5il}-etanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonilM-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1 ,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-me6thil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno, y
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos más específicos se seleccionan entre el grupo que consiste en:
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,

trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-(2-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etil)-metilamina,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxi-etanona,
hidrofumato de *trans*-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-dimetil-amino-etanona ,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
dimetilamida del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-sulfónico
terc-butil éster del ácido *trans*-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-Fluoro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[e]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[e]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5il}-etanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*] azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico,
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1 ,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[*e*]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno , y
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más específicos se seleccionan entre el grupo que consiste en:
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,

trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]-azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno, y
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno.

También se describe un compuesto como el que se describe en cualquiera de las realizaciones que se puede obtener mediante un procedimiento como el descrito en el presente documento.

También se describe un compuesto como el que se describe en cualquiera de las realizaciones siempre que se obtenga mediante un procedimiento como el descrito en el presente documento.

Una determinada realización de la invención es un compuesto tal como se describe en cualquiera de las realizaciones para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Una determinada realización de la invención es un compuesto tal como se describe en cualquiera de las realizaciones para su uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.
Una determinada realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones.

Una determinada realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones, donde es útil para la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.

También se describe el uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones para la preparación de un medicamento.

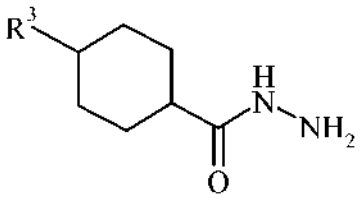
También se describe el uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones para la preparación de un medicamento, donde el medicamento es útil para la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.

También se describe el uso de un compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones para la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.

También se describe un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis

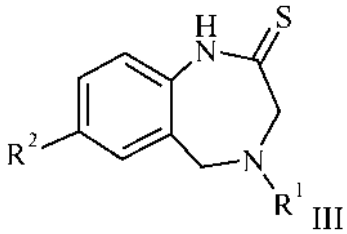
hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva, método que comprende administrar un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones a un ser humano o animal.

Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden fabricar de acuerdo con un procedimiento que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

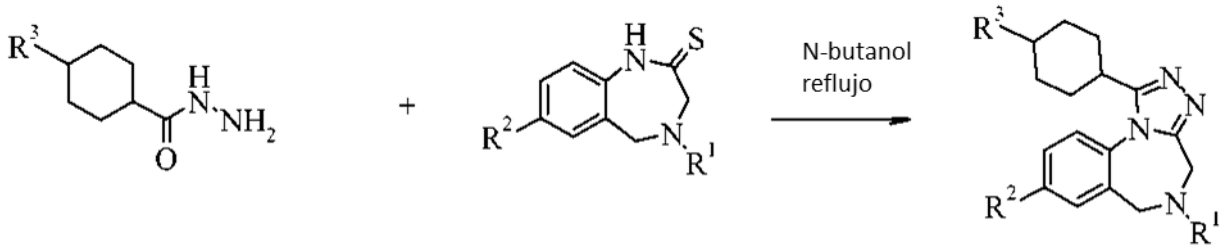
con un compuesto de fórmula III



III

para obtener un compuesto de fórmula I donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento para l fórmula I.

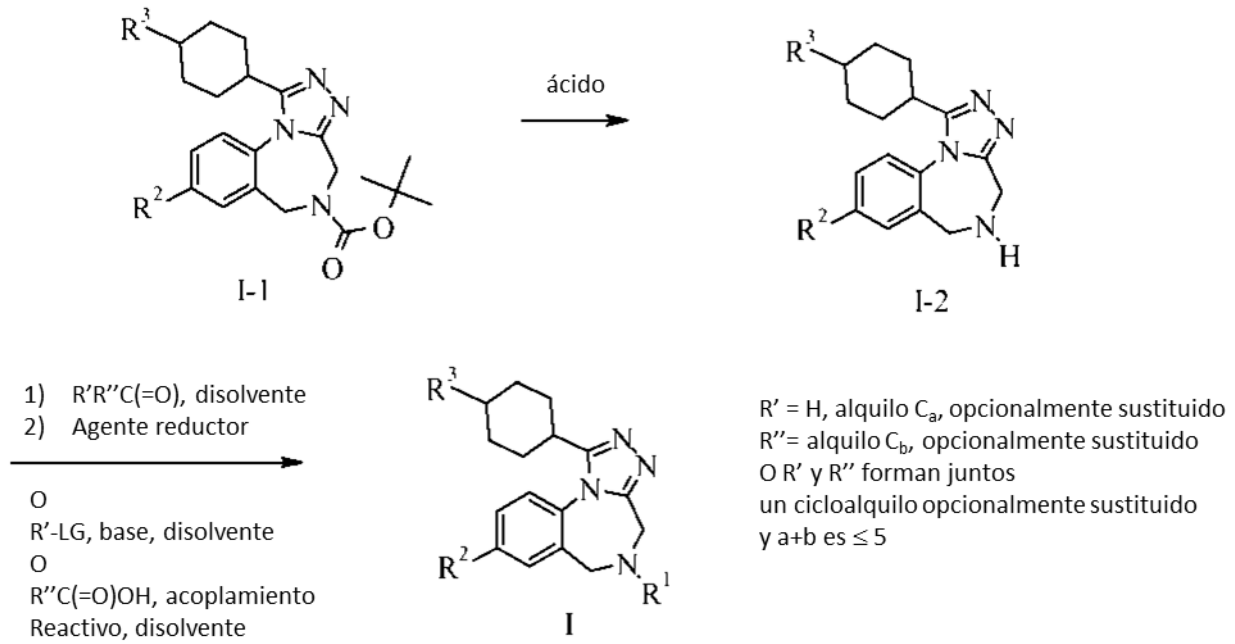
Los procedimientos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas general y en los procedimientos de la A a la R.



II III I

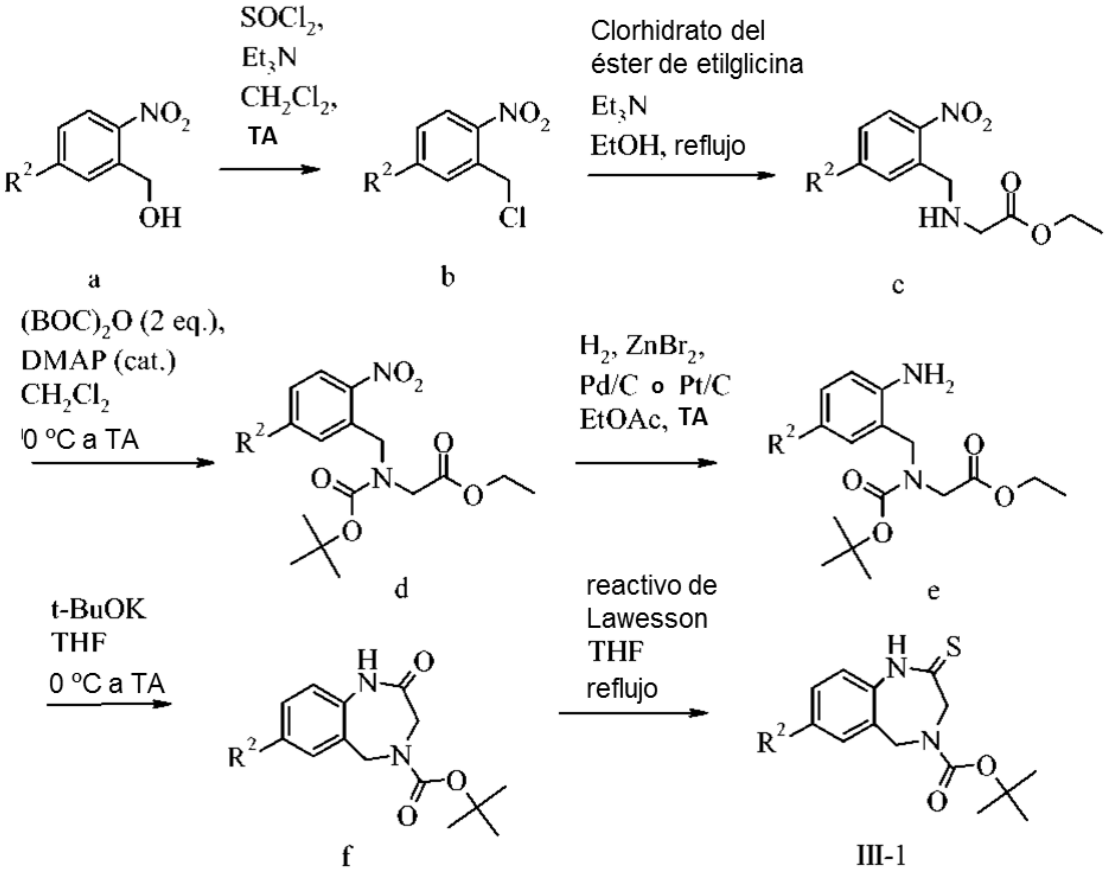
Esquema I: Esquema general A

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante condensación térmica de una hidrazida de fórmula II y una tiolactama de fórmula III. La síntesis de los compuestos de fórmula II se detalla en los esquemas generales D-R más adelante en el presente documento. Los compuestos de fórmula III se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos en el esquema general C tal como se describe más adelante en el presente documento. El esquema general A se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con el procedimiento general XV.



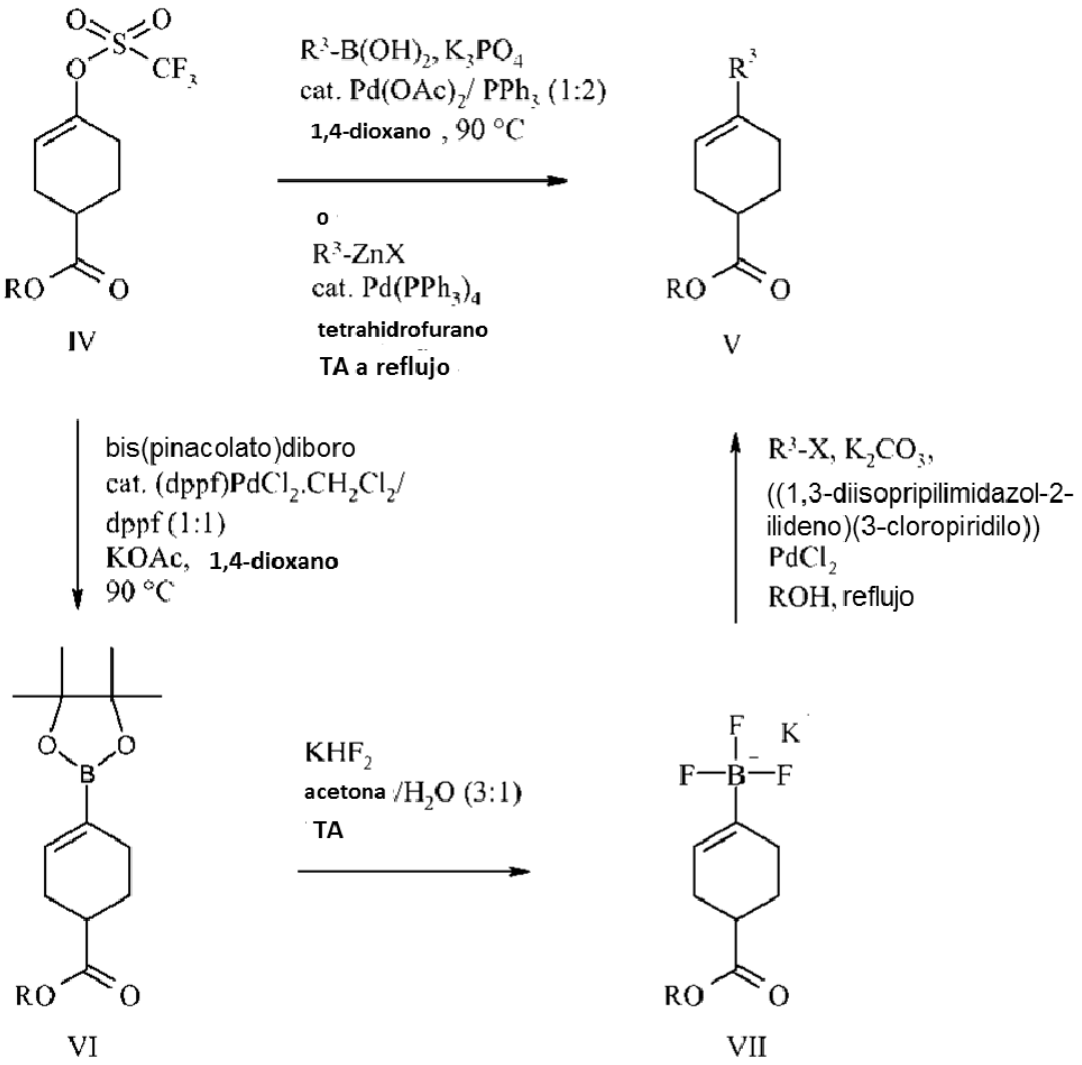
Esquema 2: Esquema general B

Los compuestos de fórmula I con R^1 diferente de H se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I-2 (compuestos de fórmula I donde R^1 es H) de acuerdo con métodos conocidos en la materia, por ejemplo tratando un compuesto de fórmula I-2 con una base inorgánica tal como sal de carbonato o una base orgánica tal como una amina terciaria y un reactivo electrófilo R^1-LG (donde LG es un grupo saliente como halógeno o sulfonilo) que bien está comercialmente disponible o bien se preparar de acuerdo con métodos y materiales de partida bien conocidos en la materia. Como alternativa, los compuestos pentacíclicos de fórmula I se pueden obtener mediante alquilación reductora tratando secuencialmente un compuesto de fórmula I-2 con una cetona o aldehído y un agente reductor adecuado tal como un derivado de borohidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Como alternativa, compuestos de fórmula I, donde R^1 es un grupo acilo, se pueden preparar por acoplamiento de una amina de fórmula I-2 con un ácido carboxílico. Los reactivos y protocolos usuales conocidos en la técnica se pueden utilizar para llevar a cabo el acoplamiento de la amida. Los compuestos de fórmula I-2 se pueden obtener por escisión del sustituyente R^1 de un compuesto de fórmula I usando métodos conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula I-2 se obtienen cómodamente en forma de sal o como la base libre tras elaboración con una solución acuosa básica de los compuestos de fórmula I-1 (compuesto de fórmula I para los que R^1 es *terc*-butoxicarbonilo) con un ácido en un disolvente adecuado tal como ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El esquema general B se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con el los procedimientos XVI y XVII.



Esquema 3: Esquema general C

Una tiolactama de fórmula III-1 (compuestos de fórmula III donde R^1 es *terc*-butoxicarbonilo) se pueden obtener de la siguiente forma: *Transformación* de un alcohol de 2-nitrobenciclo en un cloruro bencílico de fórmula b que se puede tratar por un agente de cloración como cloruro de tionilo en presencia de una base orgánica de amina terciaria. Alquilación de un compuesto de fórmula b con clorhidrato del éster de etil glicina en presencia de una base orgánica de amina terciaria y N-protección del compuesto resultante de fórmula c con dicarbonato de di-*terc*-butilo y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina proporciona los compuestos de fórmula d. El grupo nitro se puede reducir selectivamente por hidrogenación con paladio o platino sobre carbón activo, que se ha tratado previamente con un haluro de cinc como bromuro de cinc, para dar compuestos intermedios de anilina de formula e. La ciclación de las lactamas de formula f se consigue por tratamiento de compuestos de fórmula e con una base adecuada, por ejemplo *terc*-butóxido de potasio, en tetrahidrofurano. Una tiolactama de formula III-1 se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula f con reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo a temperatura elevada.

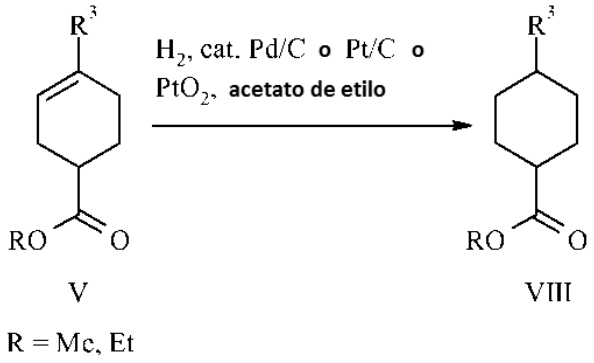


R= Me, Et
X = halógeno
dppf = 1,1'-bis(difenilfosdino)ferroceno

Esquema 4: Esquema general D

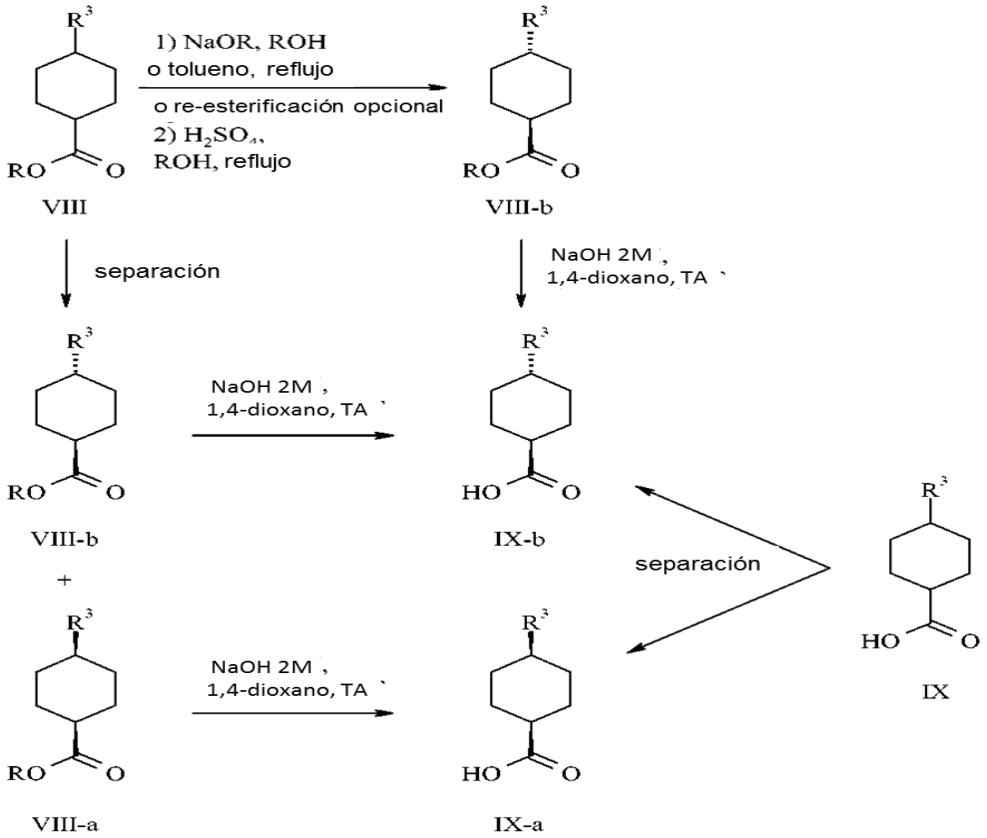
Los compuestos intermedios del éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula V se pueden preparar en condiciones de reacción de Suzuki a partir de un éster de ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula IV y un ácido heteroaril borónico, un éster de ácido heteroarilborónico o una sal de trifluoroborato de arilo en un disolvente orgánico adecuado tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o tolueno en presencia de cantidades catalíticas de una mezcla 1:2 de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o una mezcla 1:1 de acetato de paladio(II) y un ligando bisfosfina o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y en presencia de una base tal como fosfato de potasio carbonato de potasio, que se utiliza puro o como solución acuosa, a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. De forma alternativa, los compuestos intermedios del éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula V se pueden preparar en condiciones de reacción de Negishi a partir de éster de ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula IV y un haluro de heteroarilcinc en un disolvente orgánico adecuado tal como tetrahidrofurano y $Pd(PPh)_3$ a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. De forma alternativa, los compuestos de fórmula V se pueden preparar por acoplamiento de una sal de trifluoroborato de potasio de fórmula VII con un haluro de heteroarilo R^3-X en presencia de una base como carbonato de potasio y un catalizador de paladio adecuado tal como cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II) en un disolvente adecuado tal como un alcohol a temperatura de reflujo. Una sal de trifluoroborato de potasio de fórmula VII se puede preparar por tratamiento de un éster de ácido (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula VI con difluoruro de potasio e hidrógeno en una mezcla de acetona y agua a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula VI se pueden

obtener por acoplamiento de un compuesto de fórmula IV con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada como acetato de potasio y un catalizador de paladio adecuado tal como una mezcla 1:1 de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio(II) en diclorometano en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a 90 °C. El esquema general D se ilustra adicionalmente en el presente documento con los procedimientos generales I y III.



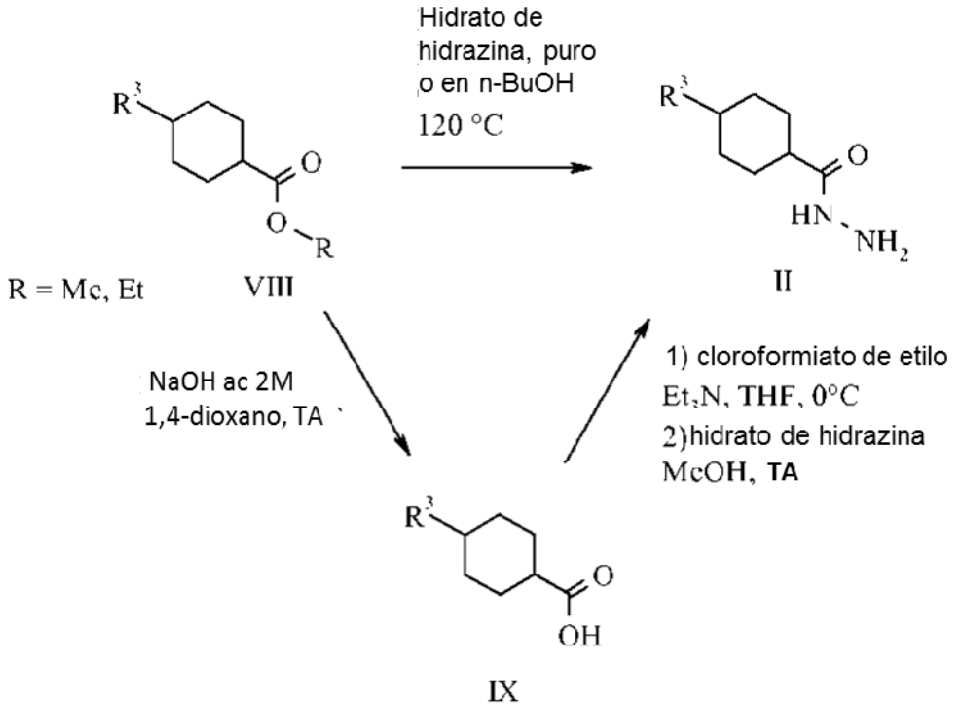
Esquema 5: Esquema general E

Los compuestos intermedios de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula VIII se obtienen habitualmente como mezcla de los isómeros *cis* y *trans* por reducción del éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enil carboxílico de fórmula V bajo atmósfera de hidrógeno gaseoso (100 kPa) en un disolvente adecuado como acetato de etilo o un alcohol en presencia de una cantidad catalítica de paladio o platino en carbón activo o de óxido de platino(IV) a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula V y VIII, cuyo resto R^3 está sustituido con uno o más sustituyentes haluro diferentes de flúor pueden experimentar una deshalogenación total o parcial en estas condiciones de reacción. El ácido formado como consecuencia de la reacción de deshalogenación se puede neutralizar por adición de una base tal como trialquilamina a la mezcla de reacción. El pretratamiento del catalizador de paladio o platino con un haluro de cinc puede, en algunos casos, evitar o reducir la deshalogenación de los compuestos de fórmula V y VIII, cuyo resto R^3 está sustituido con uno o más sustituyentes haluro diferentes al flúor. El esquema general E se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con los procedimientos VIII a IX.



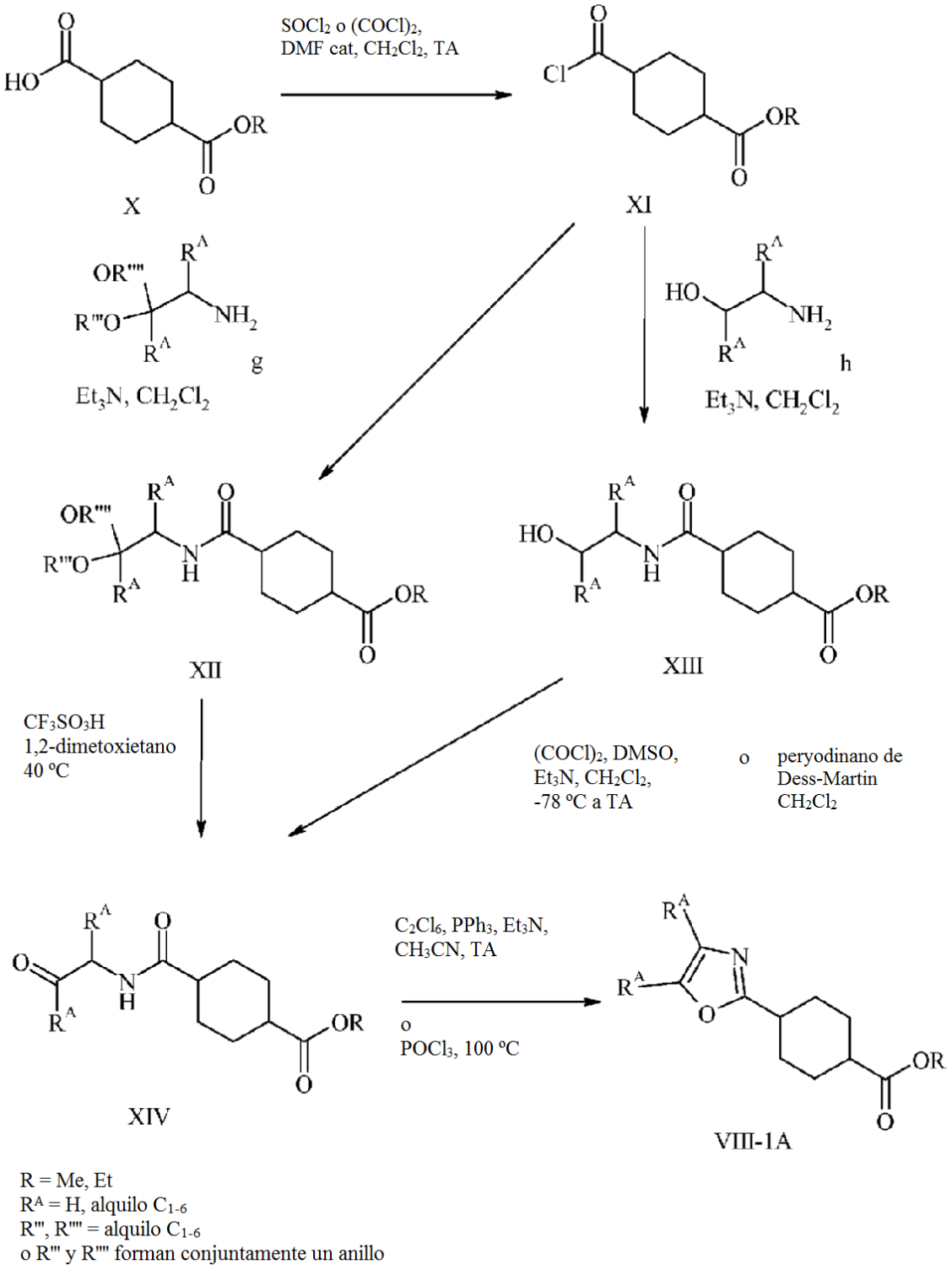
Esquema 6: Esquema general F

Las mezclas *cis/trans* de los compuestos intermedios de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula VIII pueden separarse, en algunos casos, mediante los métodos habituales tales como cromatografía en columna de gel de sílice o de alto rendimiento o mediante cristalización, para dar los compuestos intermedios éster de ácido *cis*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula VIII-a y los compuestos intermedios de éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula VIII-b puros, que se pueden saponificar para dar los compuestos intermedios ácido *cis*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula IX-a y ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula IX-b en condiciones normalizadas como agitación en una mezcla de solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o dietil éter a temperatura ambiente. Como alternativa, los compuestos intermedios de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula IX-b se pueden obtener por epimerización del isómero *cis* de las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula VIII usando una base adecuada, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino como metilato o etilato de sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o tolueno a temperatura de reflujo seguido por saponificación de la mezcla de reacción bruta, que puede consistir en una mezcla de un compuesto intermedio ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula IX-b y un compuesto intermedio ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico éster de fórmula VIII-b, en condiciones normalizadas tales como agitación en una mezcla de solución acuosa de hidróxido de sodio y un disolvente etéreo como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o dietil éter a temperatura ambiente. Si la reacción de epimerización se lleva a cabo en un alcohol como disolvente, la mezcla de reacción bruta se puede acidificar alternativamente por adición de ácido sulfúrico concentrado y calentarse a temperatura de reflujo para obtener un compuesto intermedio éster de ácido *trans-4*-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula VIII-b. Las mezclas *cis/trans* de los compuestos intermedios de ácido 4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula IX se pueden separar en algunos casos mediante métodos habituales como cromatografía en columna de gel de sílice o de alto rendimiento o cristalización para dar los compuestos intermedios ácido *cis*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico de fórmula IX-a y los compuestos intermedios ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexano carboxílico puros de fórmula IX-b. El esquema general F se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con el los procedimientos X y XII.



Esquema 7: Esquema general G

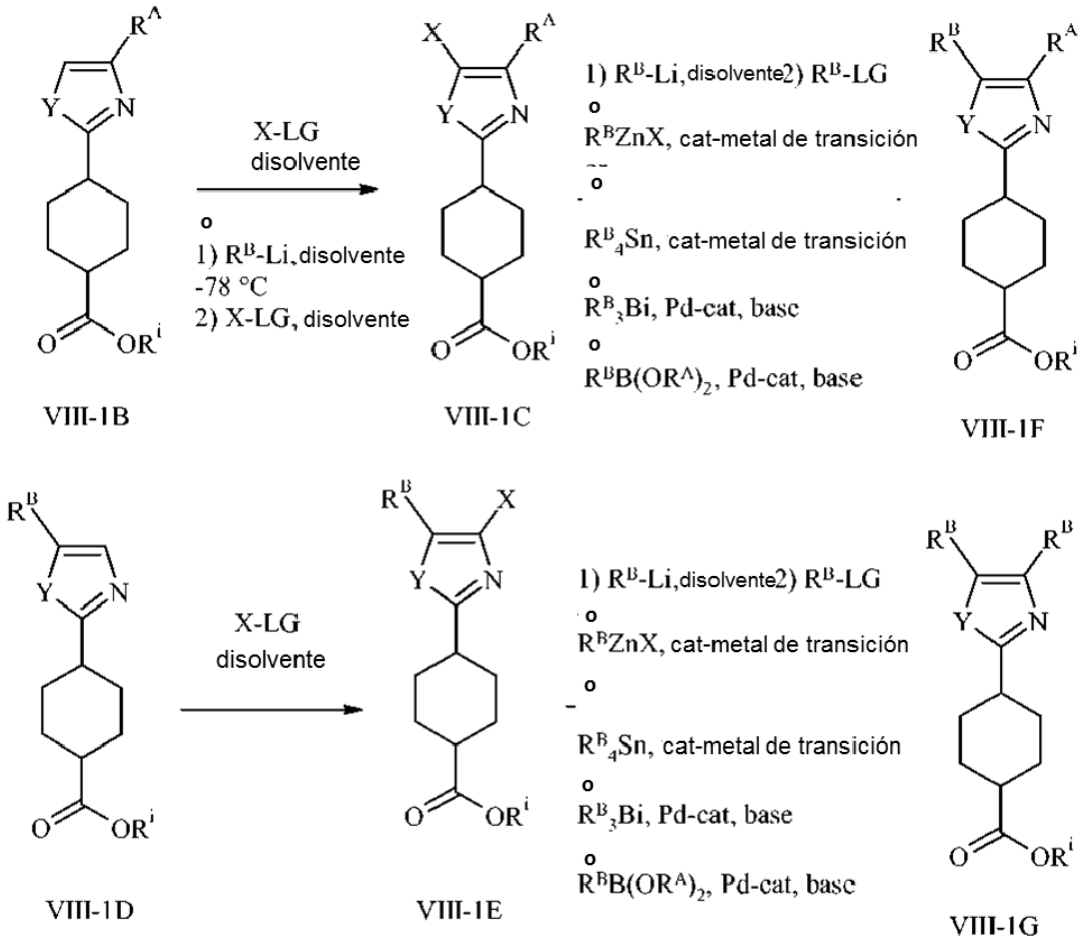
Un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII se puede convertir en una de hidrazida de fórmula II por calentamiento con hidrato de hidrazina. Como alternativa, un éster de fórmula VIII se puede hidrolizar a un ácido carboxílico de fórmula IX usando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido de sodio o de potasio y un disolvente etéreo tal como dioxano, tetrahidrofurano o dietil éter. Una hidrazida de fórmula II se puede obtener por activación de un compuesto intermedio ácido de fórmula IX, por ejemplo con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de acoplamiento de péptido, y el acoplamiento posterior con hidrazina. El esquema general G se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con el los procedimientos XIII y XIV.



Esquema 8: Esquema general H

Un monoéster de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico de fórmula X se puede convertir en un éster de ácido clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico de fórmula XI usando los métodos habituales para convertir un ácido carboxílico en un cloruro de ácido carboxílico, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Un cloruro de ácido de fórmula XI se puede convertir en una amida de fórmula XII por acoplamiento con una amina de fórmula o con una amida de fórmula XIII por acoplamiento con una amina de fórmula h en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano. Un derivado de carbonilo de fórmula XIV se puede obtener bien por tratamiento de un derivado de acetal de fórmula XII con un ácido con un ácido trifluorometilsulfónico o por oxidación del

grupo alcohol usando los métodos habituales conocidos en la técnica, por ejemplo tratamiento con cloruro de oxalilo, DMSO y una base tal como trietilamina o peryodinano de Dess-Martin. La ciclación de un compuesto de fórmula XIV a un derivado de oxazol de fórmula VIII-1A se puede llevar a cabo por tratamiento con un agente deshidratante adecuado tal como oxicloruro de fósforo o una mezcla de hexacloroetano, trifenilfosfina y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. El esquema general H se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con el procedimiento general III. IV y VII.



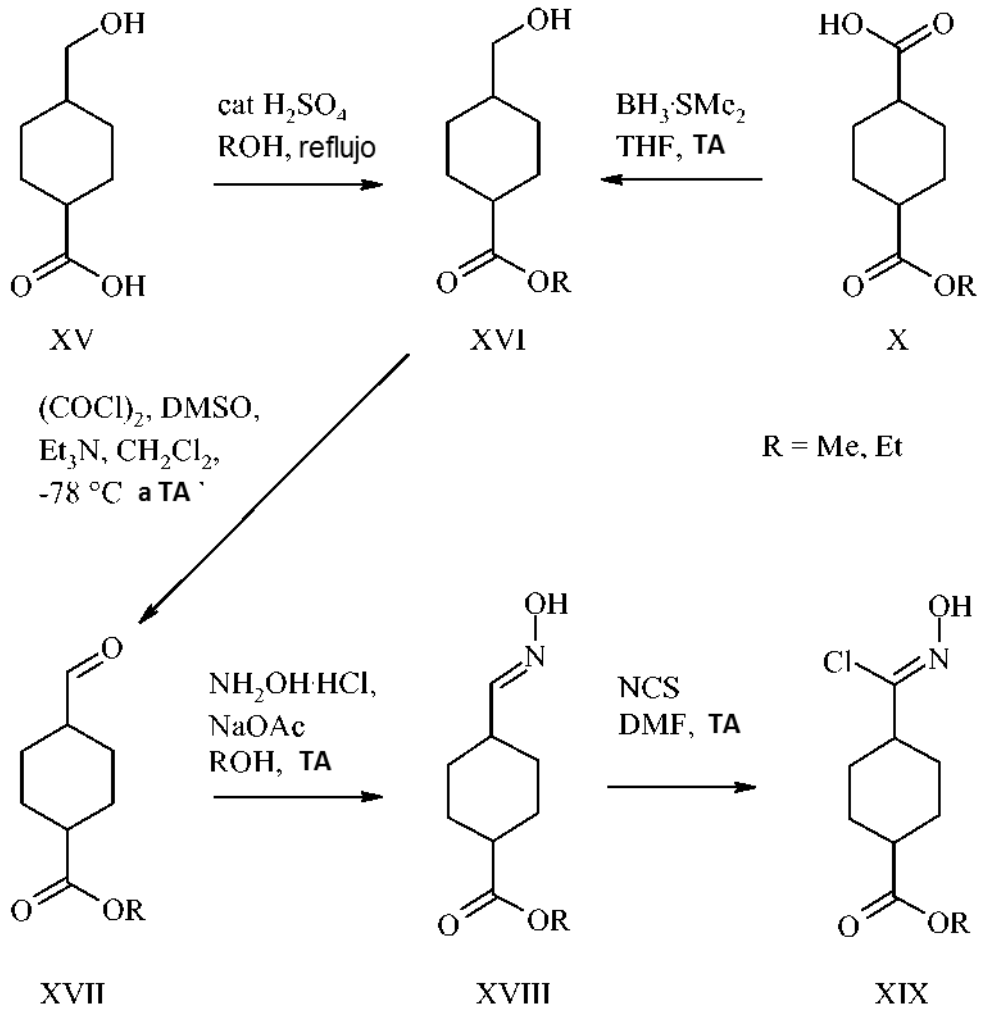
R'= H, Me, Et
X = halógeno
Y = S, O
LG = grupo saliente
R^A = H, alquilo C_{1-6}
R^B = alquilo C_{1-6}

Esquema 9: Esquema general I

Un compuesto de fórmula VIII-1B se puede halogenar para dar un compuesto de fórmula VIII-1C tanto mediante tratamiento directo con un reactivo de halogenación electrófila X-LG, donde X es halógeno y LG es un grupo saliente adecuado, o por desprotonación sucesiva con una base fuerte tal como un reactivo de alquil litio a baja temperatura y tratamiento con un reactivo de halogenación electrófila X-LG. Los ejemplos de reactivos de halogenación X-LG son Selectfluor®, N-fluorodibencenosulfonimida (NFSI), sales de 1-fluoropiridinio, bromo, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodo-succinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o una sal de trihaluro de tetraalquilamonio. Análogamente, un compuesto de fórmula VIII-1D se puede halogenar para obtener un compuesto de fórmula VIII-1E por tratamiento con un reactivo de halogenación electrófila X-LG.

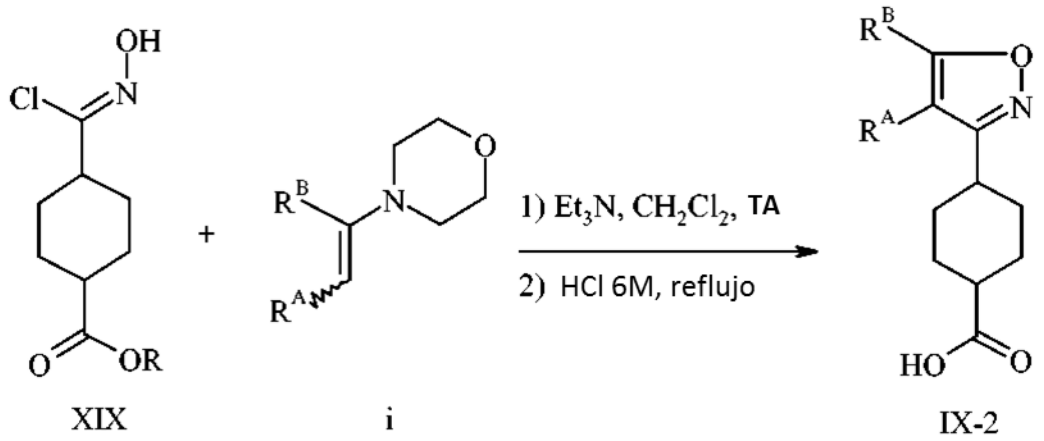
Un compuesto halogenado de fórmula VIII-1C se puede convertir en un compuesto de fórmula VIII-1F y un compuesto halogenado de fórmula VIII-1E se puede convertir en un compuesto de fórmula VIII-1G con una de las siguientes condiciones: Tratamiento secuencial de un compuesto halogenado de fórmula VIII-1C o VIII-1E con un reactivo de alquil litio como n-butil litio, sec-butil litio o *terc*-butil litio en un disolvente adecuado, de forma típica en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano o dietil éter, habitualmente con enfriamiento entre -78 °C y 0 °C, seguido por la adición

de un agente alquilante R^B-LG, donde LG es un grupo saliente adecuado, proporciona un compuesto alquilado de fórmula VIII-1F o VIII-1G, respectivamente. Como alternativa, un compuesto alquilado de fórmula VIII-1F o VIII-1G se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto halogenado de fórmula VIII-1C o VIII-1E, respectivamente, bien con un reactivo de tetra-alquil estaño de fórmula $R^B{}_4Sn$ en presencia de un catalizador de paladio adecuado o de un precatalizador, y opcionalmente en presencia de un cocatalizador tal como yoduro de cobre(I) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida, o con un haluro de alquil cinc de fórmula R^BZnX en presencia de un catalizador o precatalizador de metal de transición adecuado, por ejemplo un complejo de níquel o paladio, por ejemplo bis(trifenilfosfina)dicloroníquel (II) o cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II), en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada tal como *N,N*-dimetilacetamida o tetrahidrofurano o una mezcla de tetrahidrofurano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, o con un ácido alquilborónico $R^BB(OH)_2$ o un éster de ácido alquilborónico o un derivado de trialquilbismuto $R^B{}_3Bi$ en presencia de un catalizador o precatalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o una mezcla de acetato de paladio(II) y un derivado de monofosfina o disfosfina en presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio o de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, tolueno o tetrahidrofurano o una mezcla de dicho disolvente con agua.



Esquema 10: Esquema general J

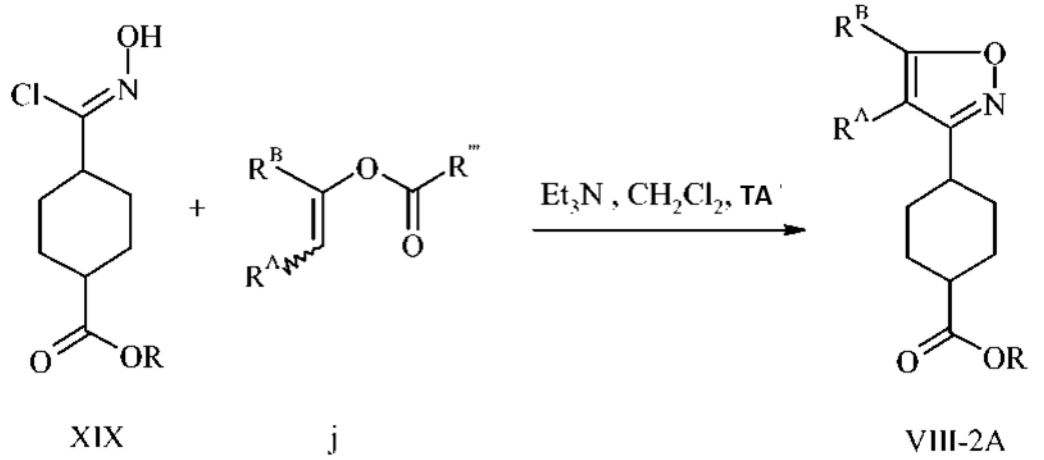
Un éster de ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico de fórmula XVI se puede preparar bien por esterificación de ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico XV en un alcohol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado a temperatura elevada, habitualmente temperatura de reflujo, o por reducción de un monoéster de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico de fórmula X usando los métodos habituales conocidos en la técnica, por ejemplo un derivado de borano tal como un complejo de borano-sulfuro de dimetilo. Un compuesto intermedio de alcohol de fórmula XVI se puede oxidar a un compuesto intermedio aldehído de fórmula XVII usando los métodos habituales conocidos en la técnica para oxidar un grupo alcohol primario, por ejemplo tratamiento con cloruro de oxalilo, DMSO y una base tal como trietilamina. Un compuesto intermedio de cloruro de hidroximoilo de fórmula XIX se puede preparar por cloración de un compuesto intermedio aldoxima de fórmula XVIII, que se puede obtener por tratamiento de un compuesto intermedio aldehído de fórmula XVII con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato de sodio.



R= Me, Et
R^A = H, alquilo C_{1-6}
R^B = alquilo C_{1-6}
o $R^{A'}$ y R^B forman conjuntamente un anillo

Esquema 11: Esquema general K

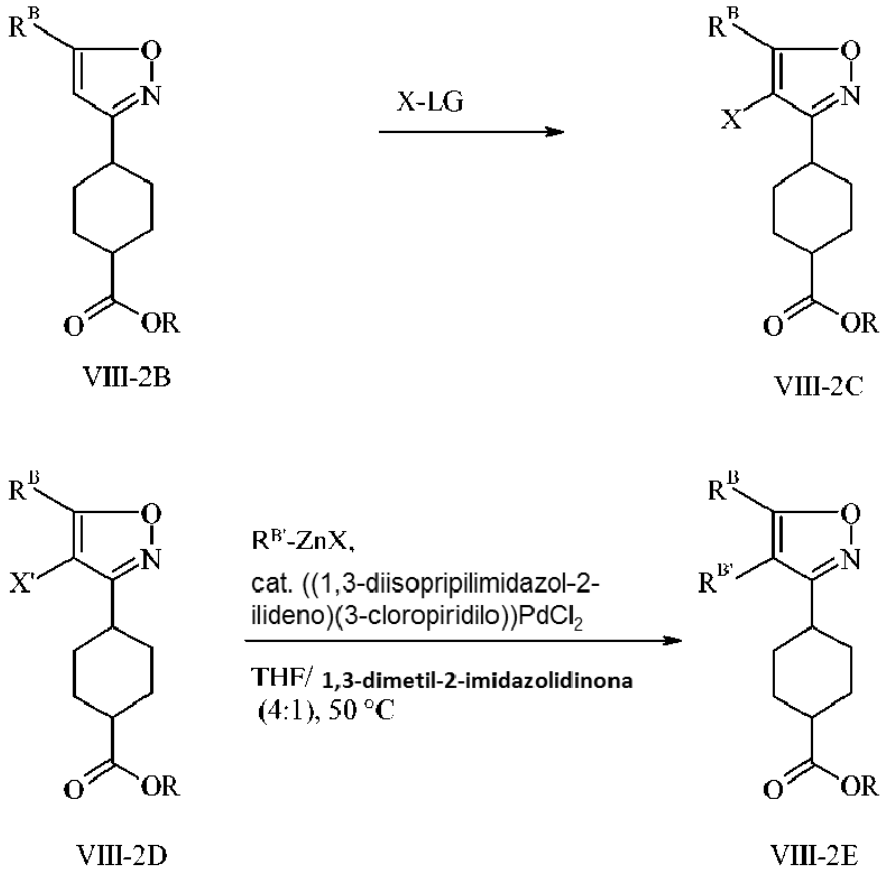
Un compuesto intermedio de isoxazol de fórmula IX-2 se puede obtener por ciclación 3+2 de un óxido de nitrilo, que se forma in situ por eliminación de ácido clorhídrico a partir de cloruro de a hidroximoilo de fórmula XIX en presencia de una base tal como trietilamina, con un compuesto intermedio de enamina de fórmula i seguido por la eliminación de morfolina por tratamiento con ácido clorhídrico 6 M a temperatura de reflujo. Un compuesto intermedio de enamina de fórmula i se puede obtener haciendo reaccionar una cetona con morfolina en las condiciones habituales conocidas en la técnica, por ejemplo en presencia de un reactivo de titanio tal como tetracloruro de titanio o tetraisopropóxido.



R= Me, Et
R^A = H, alquilo C_{1-6}
R^B = alquilo C_{1-6}
o $R^{A'}$ y R^B forman conjuntamente un anillo
R''' = alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido

Esquema 12: Esquema general L

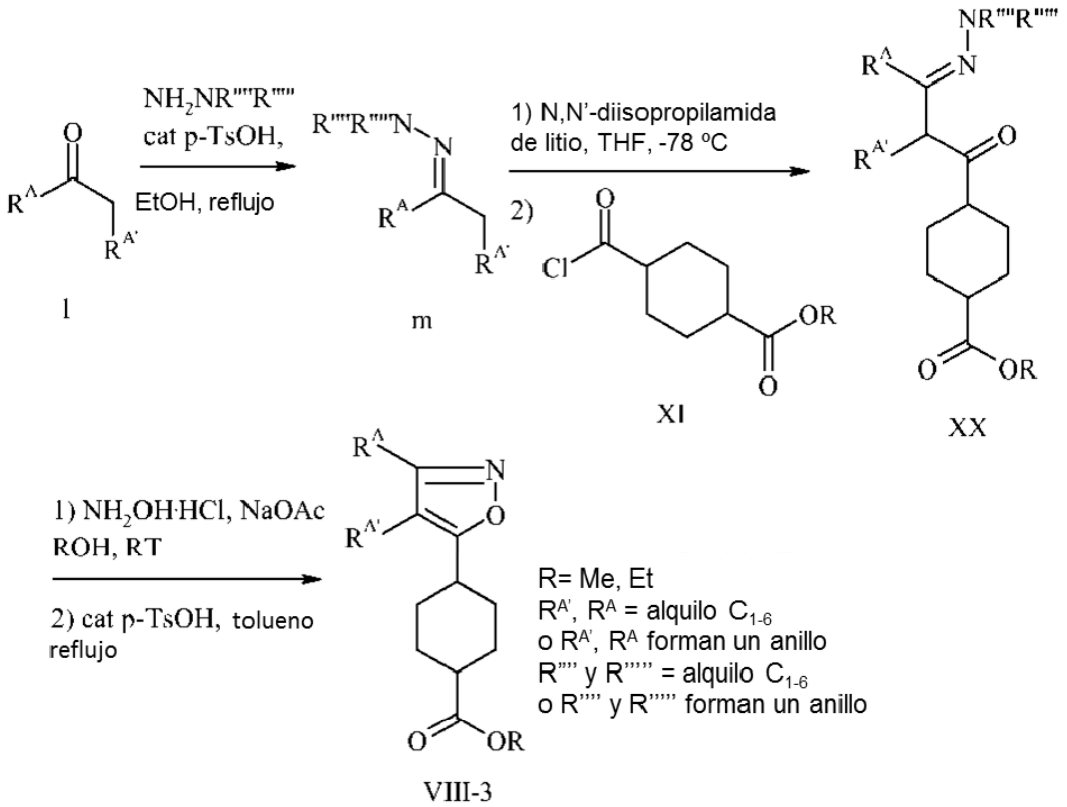
Un compuesto intermedio de isoxazol de fórmula IX-2A se puede obtener por ciclación 3+2 de un óxido de nitrilo, que se forma in situ por eliminación de ácido clorhídrico a partir de cloruro de a hidroximoilo de fórmula XIX en presencia de una base tal como trietilamina, con un compuesto intermedio de éster de enol de fórmula j seguido por la eliminación espontánea de un ácido carboxílico R'''COOH en las condiciones de reacción.



R= Me, Et
X = halógeno
X' = Br, I
$R^{B'}$, R^{B} = alquilo C_{1-6}
o $R^{A'}$ y R^{B} forman conjuntamente un anillo

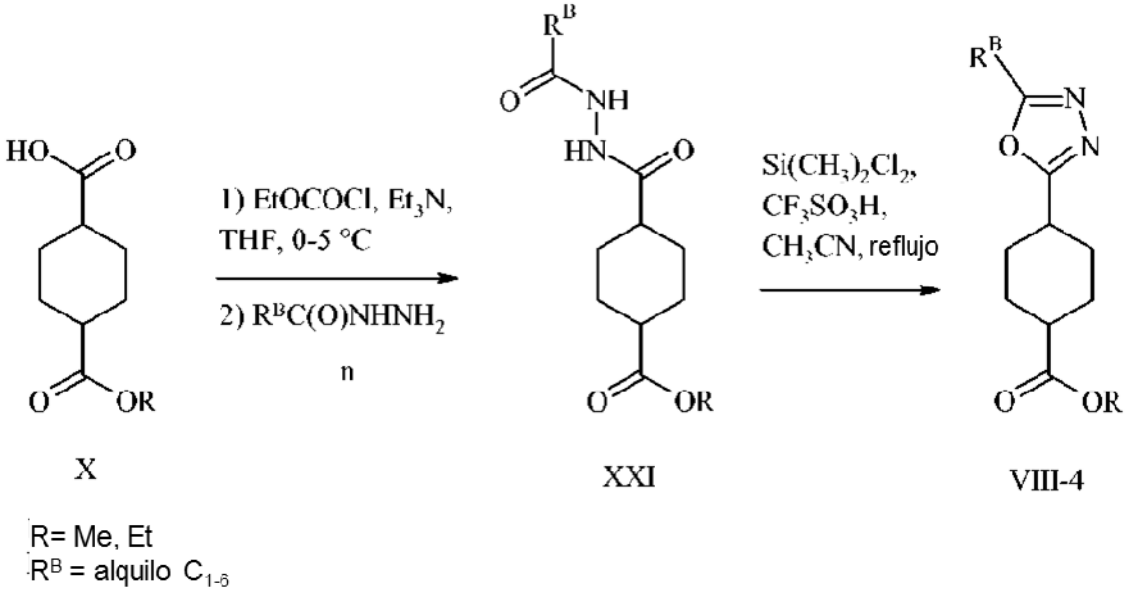
Esquema 13: Esquema general M

Un compuesto de fórmula VIII-2B se puede halogenar para obtener un compuesto de fórmula VIII-2C por tratamiento con un reactivo de halogenación electrófila X-LG. donde X es halógeno y LG es un grupo saliente adecuado. Los ejemplos de reactivos de halogenación X-LG son Selectfluor®, N-fluorodibencenosulfonimida (NFSI), sales de 1-fluoropiridinio, bromo, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yododsuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina o una sal de trihaluro de tetraalquilaquilamonio. Un compuesto de fórmula VIII-2D, donde X' es bromo o yodo, se puede transformar en un compuesto de fórmula VIII-2E por acoplamiento con haluro de alquil cinc $R^{B'}$-ZnX en presencia de un catalizador adecuado tal como dicloruro de ((1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil))paladio en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla 4:1 de tetrahidrofurano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.



Esquema 14: Esquema general N

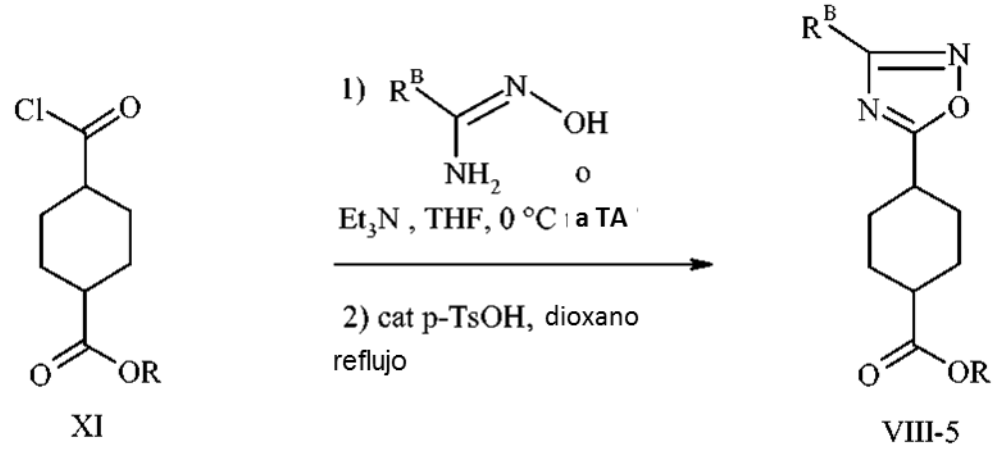
Los compuestos intermedios de isoxazol de fórmula VIII-3 se pueden obtener a partir de compuestos intermedios de fórmula XX por tratamiento sucesivo con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio y calentando a temperatura de reflujo en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de ácido paratoluensulfonilo. Los compuestos de fórmula XX se pueden obtener por desprotonación de una hidrazona de fórmula m con una base fuerte tal como N,N-diisopropilamida de litio a baja temperatura seguido por acilación con un compuesto de fórmula XI. Los compuestos de fórmula m se pueden obtener a partir de una cetona de fórmula 1 por los métodos habituales, por ejemplo por tratamiento con un derivado de hidrazina NH2-NR''''R en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido paratoluensulfonilo en un disolvente adecuado tal como etanol.



Esquema 15: Esquema general O

Un compuesto intermedio de oxadiazol de fórmula VIII-4 se puede obtener por ciclación de un compuesto intermedio de diacil hidrazina de fórmula XXI en presencia de ácido trifluorometanosulfónico y dimetildiclorosilano en acetonitrilo a

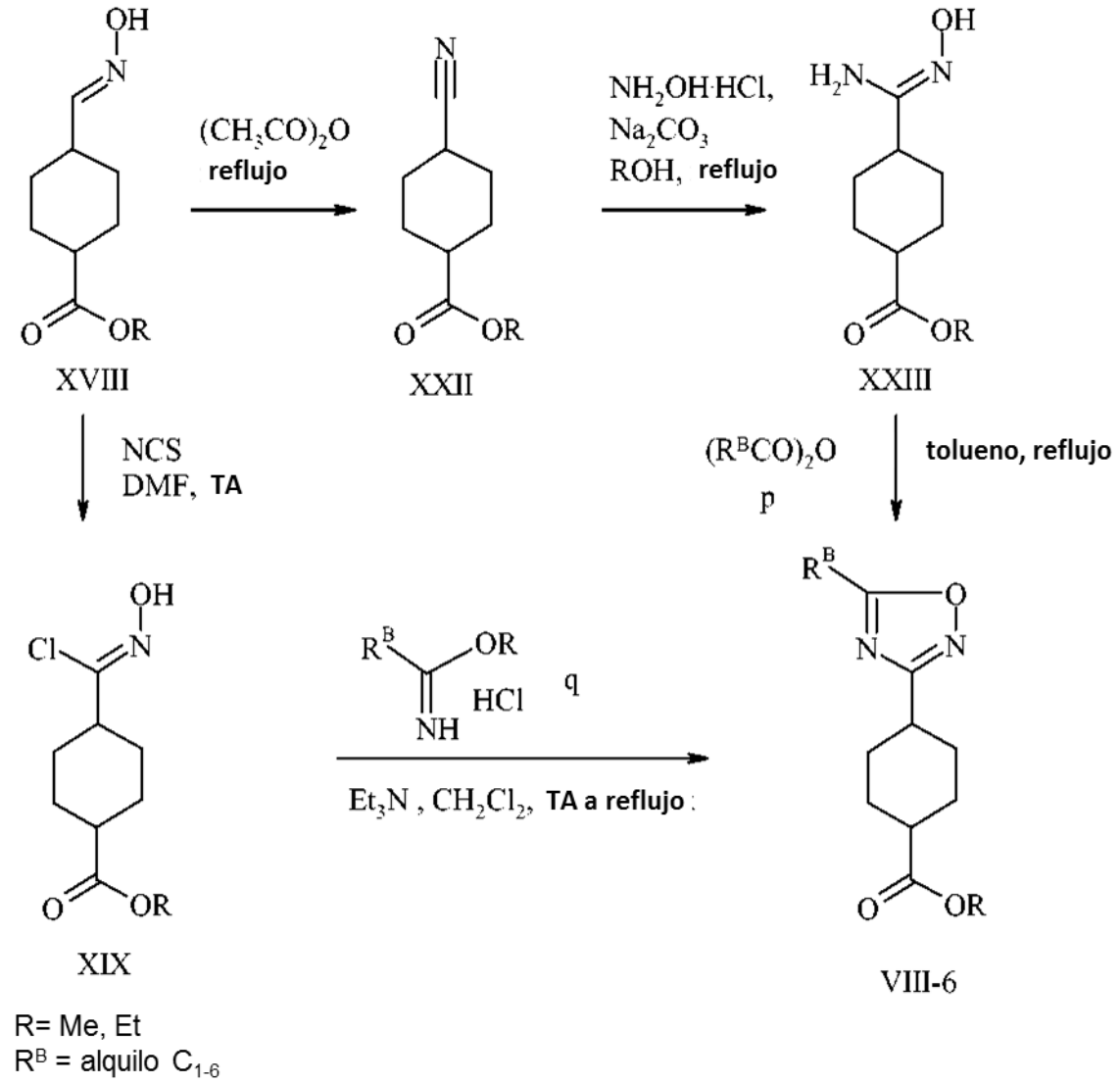
temperatura de reflujo. Un compuesto intermedio de diacil hidrazina de fórmula XXI se puede preparar por transformación sucesiva de un monoéter de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico de fórmula X en un anhídrido por los métodos habituales, por ejemplo tratamiento con cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, u otra forma activada tal como un cloruro de ácido de fórmula XI seguido por tratamiento con un compuesto intermedio de hidrazida de fórmula n.



R= Me, Et
R^B = alquilo C_{1-6}

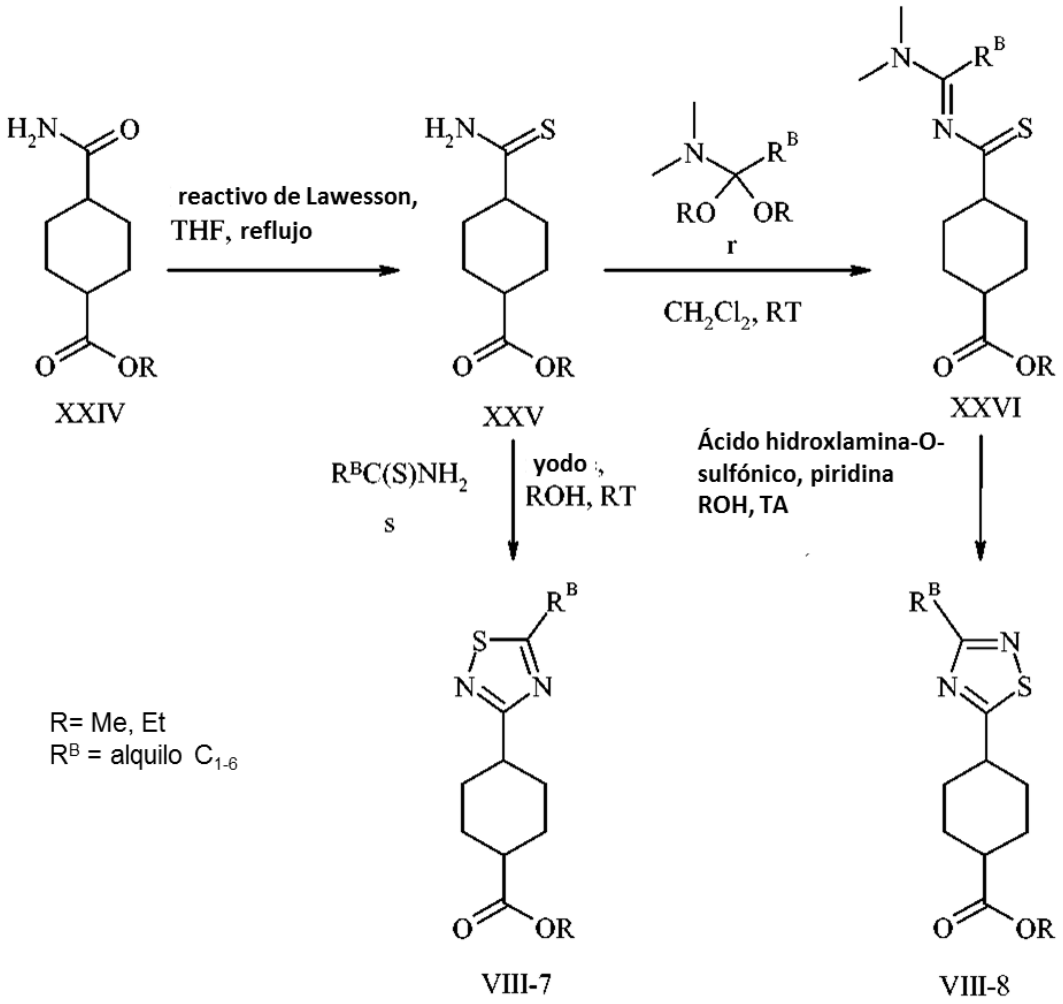
Esquema 16: Esquema general P

Un compuesto intermedio de oxadiazol de fórmula VIII-5 se puede obtener por tratamiento de un compuesto intermedio de fórmula XI con un derivado de N-hidroxamidina de fórmula o en presencia de una base tal como trietilamina seguido por calentamiento a temperatura de reflujo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido paratoluensulfonilo en un disolvente adecuado tal como dioxano.



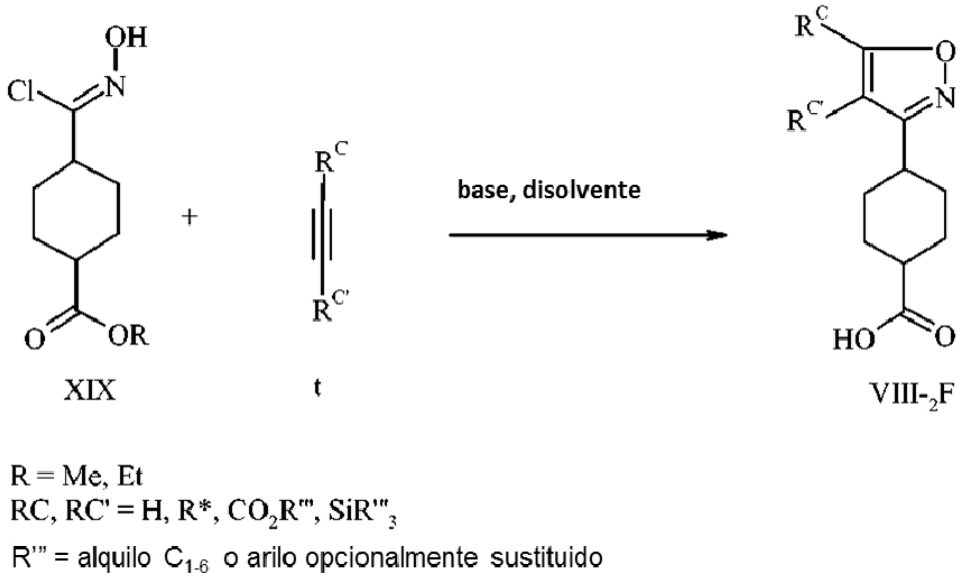
Esquema 17: Esquema general Q

Un compuesto intermedio de oxadiazol de fórmula VIII-6 se puede obtener bien por tratamiento de un compuesto intermedio de N-hidroxamidina de fórmula XXIII con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula p en un disolvente adecuado tal como tolueno a temperatura de reflujo o por tratamiento de un compuesto intermedio de cloruro de hidroximoilo de fórmula XIX con una sal de imidato de fórmula q en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Un compuesto intermedio de N-hidroxamidina de fórmula XXIII se puede preparar por deshidratación de un compuesto intermedio de aldoxima de fórmula XVIII con anhídrido acético a temperatura de reflujo y tratamiento del compuesto intermedio de nitrilo resultante de fórmula XXII con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como carbonato de sodio en un disolvente adecuado tal como un alcohol a temperatura elevada, habitualmente a temperatura de reflujo. El esquema general Q se ilustra adicionalmente más adelante en el presente documento junto con los procedimientos generales V, VI y XI.



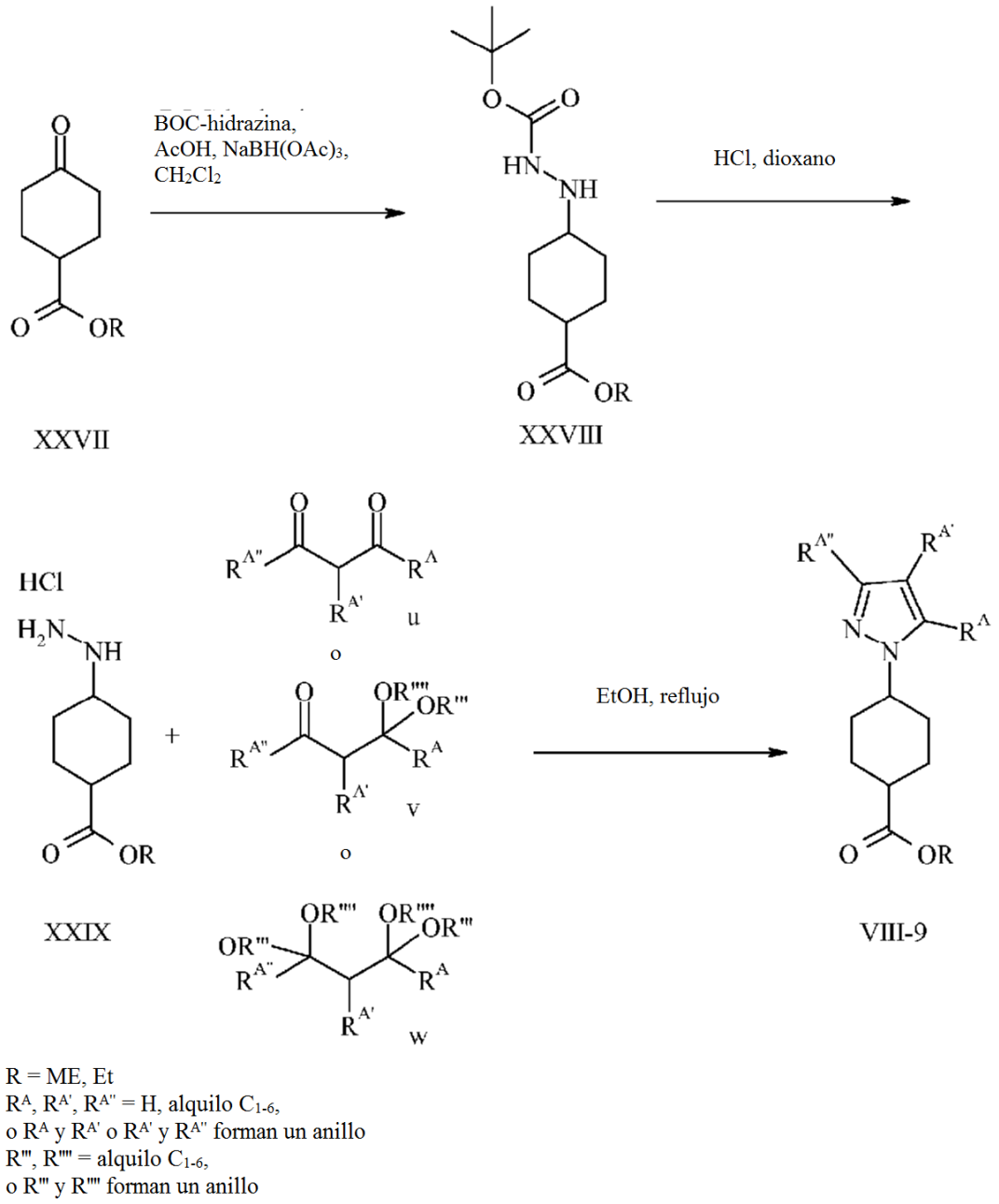
Esquema 18: Esquema general R

Por tratamiento con un reactivo de Lawesson, el éster de ácido 4-carbamoil-ciclohexanocarboxílico de fórmula XXIV se puede convertir en un éster de ácido 4-tiocarbamoil-ciclohexanocarboxílico de fórmula XXV, que se puede ciclar a un compuesto intermedio de tiadiazol de fórmula VIII-7 por tratamiento con un derivado de tioamida de fórmula s en presencia de yodo en un disolvente adecuado tal como un alcohol. Como alternativa, un éster de ácido 4-tiocarbamoil-ciclohexanocarboxílico de fórmula XXV se puede convertir en un compuesto intermedio de N-[1-dimetilamino-etilideno]-tioacetamida de fórmula XXVI por condensación con un acetal de ácido N,N-dimetilcarboxílico de fórmula r. Un compuesto intermedio de tiadiazol de fórmula VIII-8 se puede obtener por ciclación de un compuesto intermedio de fórmula XXVI con ácido hidroxilamina-o-sulfónico en presencia de piridina en un disolvente adecuado tal como un alcohol.



Esquema 19: Esquema general S

Un compuesto intermedio de isoxazol de fórmula VIII-2F se puede obtener por ciclación 3+2 de un derivado de alquino de fórmula t con un óxido de nitrilo, que se forma in situ por eliminación de ácido clorhídrico a partir de cloruro de a hidroximoilo de fórmula XIX en presencia de una base adecuada tal como una base aminada, por ejemplo trietilamina o etildiisopropilamina, o una base de carbonato, por ejemplo, carbonato de potasio o de sodio, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, tolueno, benceno, hexano o acetato de etilo, o una mezcla de dicho disolvente orgánico con agua.



R = ME, Et
R^A, $R^{A'}$, $R^{A''}$ = H, alquilo C_{1-6},
o R^A y $R^{A'}$ o $R^{A'}$ y $R^{A''}$ forman un anillo
R''', R'''' = alquilo C_{1-6},
o R''' y R'''' forman un anillo

Esquema 10: Esquema general T

Un éster del ácido 4-(*N-terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico éster de fórmula XXVIII se puede preparar a partir de un éster de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico éster de fórmula XXVII mediante aminación reductora con hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo y un agente reductor adecuado, por ejemplo una mezcla de triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. La escisión del grupo N'-*terc*-butoxicarbonilo del compuesto intermedio de fórmula XXVIII por tratamiento con ácido clorhídrico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, dietil éter o metanol proporciona la sal de clorhidrato del éster de ácido 4-hidrazino-ciclohexanocarboxílico de fórmula XXIX. Un éster de ácido 4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII-9 se puede obtener por condensación de un clorhidrato de éster de ácido 4-hidrazino-ciclohexanocarboxílico de fórmula XXIX con un derivado de 1,3-dicarbonilo de fórmula u, un derivado de 1,3-dicarbonilo monoprotegido de fórmula v o un derivado de 1,3-dicarbonilo diprotegido de fórmula w en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo etanol, habitualmente a temperatura de reflujo.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos se pueden obtener mediante métodos convencionales conocidos del experto en la materia, por ejemplo disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano o THF y añadiendo una cantidad adecuada del correspondiente

ácido. Los productos se pueden aislar habitualmente por filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo por tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un posible método para formar dicha sal es por ejemplo por adición de 1/n equivalentes de una sal básica como por ejemplo $M(OH)_n$, donde M = catión metálico o de amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo etanol, mezcla etanol-agua, mezcla tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

En la medida que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I así como todos los productos intermedios se pueden preparar de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos definidos en el presente documento. Los materiales de partida están comercialmente disponibles, son conocidos en la materia o se pueden preparar por métodos conocidos en la materia o análogos a los citados.

Se apreciará que los compuestos de fórmula I en esta invención pueden derivarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto parental in vivo.

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de la presente muestran actividad V1a. Son inhibidores selectivos del receptor V1a y por tanto es probable que tengan un bajo potencial de ocasionar efectos secundarios indeseados por el uso fuera de indicaciones. La actividad V1a se puede detectar como se describe a continuación.

El receptor V1a humano se clonó mediante RT-PCR a partir de ARN hepático total humano. La secuencia de codificación se subclonó en un vector de expresión tras secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se llevaron a cabo estudios de unión para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención por el receptor V1a humano. Se prepararon membranas celulares procedentes de células HEK293 transfectadas de forma transitoria con el vector de expresión y se hicieron crecer en fermentadores de 20 litros con el siguiente protocolo.

Se resuspendieron 50 g de células en 30 ml de tampón de lisis recientemente preparado (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, dicloruro de magnesio 10 mM ajustado a pH= 7,4 + cóctel completo de inhibidor de la proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneizó con Polytron durante 1 min y se sometió a ultrasonidos sobre hielo durante 2 x 2 minutos a una intensidad del 80 % (sonicador Vibracell). La preparación se centrifugó durante 20 min a 500 g a 4 ºC, se descartó el aglomerado y el sobrenadante se centrifugó durante 1 hora a 43.000 g a 4 °C (19.000 rpm). El aglomerado se resuspendió en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sacarosa al 20 % y se homogeneizó usando un Polytron durante 1-2 min. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford y las alícuotas se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Para los estudios de unión, 60 mg de perlas de silicato de itrio SPA (Amersham®) se mezclaron con una alícuota de membrana en tampón de unión (Tris 50 mM, cloruro de sodio 120 mM, cloruro de potasio 5 mM, dicloruro de calcio 2 mM, dicloruro de magnesio 10 mM) durante 15 minutos con mezclado. 50 µl de la mezcla de perla/membrana se añadieron a continuación a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido por 50 µl de 3H-Vasopressin 4 nM(American Radiolabeled Chemicals). Para las medidas de unión total, 100 µl de tampón de unión se añadieron a los respectivos pocillos, para la unión no específica, 100 µl de vasopresina fría 8,4 mM y para el ensayo de compuestos 100 µl de una dilución en serie de cada compuesto en dimetilsulfóxido al 2 %. La placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, se centrifugó 1 min a 1000 g y se contó en un Packard Top-Count. Las cuentas de la unión no específica se restaron de cada pocillo, y los datos se normalizaron a la unión específica máxima configurada al 100%. Para calcular un CI_{50} , la curva se ajustó a un modelo de regresión no lineal (XLfit) y la Ki se calculó usando la ecuación de Cheng-Prussoff.

Los siguientes datos representativos muestran la actividad antagonista contra el receptor V1a humano de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Tabla 3: pKi de V1a humano de ejemplos seleccionados

Ej. nº	pKi (hV1a)	Ej. nº	pKi (hV1a)	Ej. nº	pKi (hV1a)	Ej. nº	pKi (hV1a)
1	9,00	31	8,76	61	7,52	91	7,46
2	7,27	32	8,54	62	8,20	92	8,51
3	7,98	33	8,70	63	8,80	93	6,58
4	9,40	34	9,56	64	6,69	94	7,71
5	7,49	35	9,30	65	7,80	95	5,53
6	8,48	36	9,11	66	8,54	96	6,69
7	9,22	37	7,04	67	7,17	97	8,54
8	7,73	38	7,73	68	8,18	98	8,96
9	8,66	39	9,70	69	8,82	99	8,27
10	9,28	40	8,32	70	6,89	100	8,96
Ej. nº	pKi (hV1a)	Ej. nº	pKi (hV1a)	Ej. nº	pKi (hV1a)	Ej. nº	pKi (hV1a)
11	8,26	41	9,30	71	7,82	101	8,89
12	9,07	42	9,40	72	9,15	102	8,42

13	9,00	43	8,23	73	7,80	103	8,80
14	7,55	44	9,22	74	8,49	104	9,10
15	8,48	45	9,14	75	8,17	105	7,66
16	9,52	46	8,07	76	8,00	106	8,64
17	8,12	47	9,24	77	8,82	107	8,80
18	8,77	48	8,08	78	8,23	108	7,90
19	9,70	49	8,39	79	8,47	109	.
20	7,91	50	6,74	80	7,64	110	7,37
21	8,77	51	7,81	81	8,37	111	7,77
22	9,52	52	8,20	82	7,83	112	7,12
23	8,19	53	8,92	83	6,21	113	6,10
24	8,92	54	8,02	84	6,87	114	6,10
25	8,76	55	8,23	85	7,39	115	9,77
26	9,45	56	8,80	86	8,51	116	7,14
27	9,37	57	7,33	87	6,84	117	8,16
28	9,22	58	6,72	88	7,84	118	9,08
29	8,80	59	8,09	89	5,56	119	8,66
30	7,60	60	7,81	90	6,53	120	8,71

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, realizarse también por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con excipientes inertes, orgánicos o inorgánicos, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Lactosa almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., se pueden utilizar como dichos excipientes, por ejemplo, para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos etc.

Los excipientes adecuados para la fabricación de disoluciones y jarabes son por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc. Los excipientes adecuados para las soluciones para inyección son por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Los excipientes adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden incluir conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales.

La dosificación puede variar entre amplios límites y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales de cada caso particular. Por lo general, en caso de administración oral, debería ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula I, aunque el límite superior anterior también se puede superar si es necesario.

Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son, pero sin limitación:

Ejemplo A

Los comprimidos con la siguiente composición se prepararon de la manera habitual:

Tabla 4: posible composición para comprimido

principio activo	mg/comprimido			
	5	25	100	500
1. compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2. lactosa	45	105	30	150
3. almidón de maíz	15	6	6	60
4. celulosa microcristalina	34	30	30	450
5. estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	100	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1,2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos por un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabricaron cápsulas con la siguiente composición:

Tabla 5: posible composición de ingredientes para cápsulas

principio activo	mg/cápsula				
	5	10	25	100	500
1. compuesto de fórmula I	5	10	25	100	500
2. lactosa	159	155	123	148	-
3. almidón de maíz	25	30	35	40	70
4. talco	10	5	15	10	25
5. estearato de magnesio	1	-	2	2	5
Total	200	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante tres minutos.
3. Rellenar una cápsula adecuada.

El compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primera lugar en una mezcladora y a continuación en un dilacerador. La mezcla se devuelve al mezclador, el talco (y el estearato de magnesio) se añaden a lo anterior y se mezclan completamente. La mezcla se introduce mecánicamente en cápsulas adecuadas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabricaron cápsulas de gelatina blanda con la siguiente composición:

Tabla 6: posible composición de ingredientes para cápsulas de gelatina blanda

principio activo	mg/cápsula
compuesto de fórmula I	5
cera amarilla	8
acetite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
Total	165

Tabla 7: posible composición para cápsulas de gelatina blanda

principio activo	mg/cápsula
Gelatina	75
glicerol 85 %	32
karion 83	8 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4
óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve con una fusión en caliente del resto de ingredientes y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan según los procedimientos habituales.

Ejemplo C

Se fabricaron supositorios con la siguiente composición:

Tabla 8: posible composición para supositorio

principio activo	mg/sup.
compuesto de fórmula I	15
masa del supositorio	1285
Total	1300

Procedimiento de fabricación

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla completamente y se enfría a 45 °C. A continuación, el compuesto de fórmula I finamente dividido se añade a lo anterior, y se agita hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se vierte en moldes para supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar; a continuación, los supositorios se retiran de los moldes y se envasan individualmente con papel encerado o una lámina metálica.

Ejemplo D

Se fabricaron soluciones para inyección con la siguiente composición:

Tabla 9: posible composición de una solución para inyección

principio activo	mg/solución para inyección.
compuesto de fórmula I	3
polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. a pH 5,0
agua para soluciones para inyección	ad 1,0 ml

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se introduce en viales de tamaño adecuado y se esterilizan.

Ejemplo E

Se fabricaron sobrecillos con la siguiente composición:

Tabla 10: posible composición para sobrecillos

principio activo	mg/sobrecillo
compuesto de fórmula I	50
lactosa, polvo fino	1015
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
carboximetilcelulosa de sodio	14
polivinilpirrolidona K 30	10
estearato de magnesio	10
aditivos aromatizantes	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

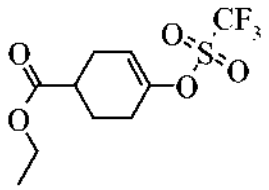
El compuesto de fórmula I se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos aromatizantes y se introduce en los sobrecillos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustración de la invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Compuesto intermedio de fórmula IV

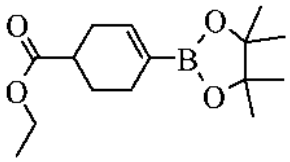
Éster etílico del ácido (RS)-4-Trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico



A una solución de 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (25,0 g, 147 mmol) en tetrahidrofurano (580 ml) se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (154 ml, 154 mmol) a -78 °C. La agitación durante 1 h fue seguida de la adición de una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (55,1 g, 154 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). El baño de enfriamiento se retiró 30 minutos después de finalizar la adición, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio 1 M (154 ml, 154 mmol). El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa (baño de agua a 40 °C). El residuo se repartió entre *terc*-butil metil éter (500 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M (400 ml). La capa orgánica se lavó con dos porciones de 400 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M, una porción de 200 ml de solución saturada de cloruro de amonio y una porción de 100 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (41,8 g, 94,2 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional. MS m/e: 273 ([M-C_2H_5]$^-$).

Compuesto intermedio de fórmula (VI)

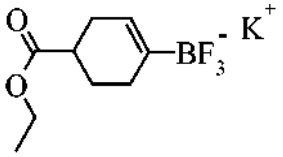
Éster etílico del ácido (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxílico



Una mezcla de éster etílico del ácido (RS)-4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico (3,0 g, 9,92 mmol), acetato de potasio (2,92 g, 29,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,78 g, 14,9 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se purgó con argón. La adición de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,17 g, 0,30 mmol) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) en diclorometano (0,22 g, 0,30 mmol) fue seguida de agitación a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una porción de salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a sequedad. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (1,95 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS m/e: 281 ([M+H]+)

Compuesto intermedio de fórmula (VII)

(RS)-(4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-enil)trifluoroborato de potasio



A una solución de éster etílico del ácido (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxílico (0,37 g, 1,32 mmol) en acetona (9 ml) y agua (3 ml) se añadió difluoruro de potasio e hidrógeno (0,41 g, 5,28 mmol). La agitación durante 4 h a temperatura ambiente fue seguida por evaporación de la mezcla de disolventes. El residuo se trituró con acetonitrilo caliente (20 ml). Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,35 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuestos intermedios de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula (V)

Procedimiento general (I):

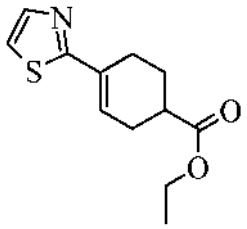
Una mezcla de éster etílico del ácido (RS)-4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico (1 eq), un haluro de heteroaril cinc (1-1,2 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq) en tetrahidrofurano seco (0,3 M) se agitó a temperatura de reflujo durante 14-20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre un disolvente orgánico tal como *terc*-butil metil éter o acetato de etilo y aguar. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos o tres porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporciona un compuesto intermedio éster del ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula V.

Procedimiento general (II):

A una mezcla de (RS)-(4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-enil)trifluoroborato de potasio (1 eq), un haluro de heteroarilo (1,2 eq) y carbonato de potasio (3 eq) en un alcohol tal como etanol o metanol (0,2 M) se añadió cloruro de (1,3-diisopropilim-dazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II) (0,02 eq). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1-20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en un disolvente orgánico tal como *terc*-butil metil éter o acetato de etilo. Los precipitados se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporciona un compuesto intermedio éster del ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula V.

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 1

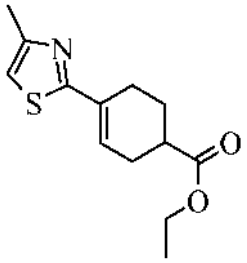
Éster etílico del ácido (RS)-4-tiazol-2-il-ciclohex-3-enocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 33 % a partir de 2-bromotiazol de acuerdo con el procedimiento general (II). MS m/e: 238 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-Heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 2

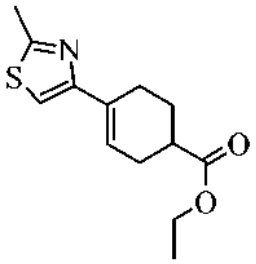
Éster etílico del ácido (RS)-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohex-3-enocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 41 % a partir de 2-cloro-4-metiltiazol de acuerdo con el procedimiento general (II). MS *m/e:* 252 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-Heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 3

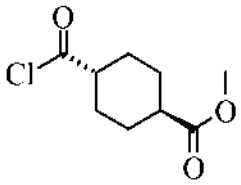
Éster etílico del ácido (RS)-4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohex-3-enocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro con un rendimiento del 66% a partir de 4-bromo-2-metiltiazol de acuerdo con el procedimiento general (II). MS m/e: 252 ([M+H]+)

Compuesto intermedio de fórmula (XI)

Éster metílico del ácido *trans*-4-clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico



A una solución de monometilester del ácido *trans*-1,4-cicloxanodicarboxílico (2,0 g, 11 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13 mmol) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida a 0-5°. Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se trituró en n-hexano (100 ml). El precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (2,2 g, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Compuestos intermedios de amida de fórmula (XII), (XIII) y (XIV)

Procedimiento general (III): Acoplamiento de amida

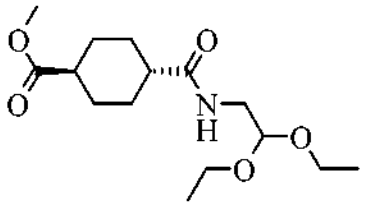
A una solución de una amina de fórmula g o h (1,1 -1,5 equiv.) y trietilamina (1,1 equiv.) en diclorometano (0,2 M) se añadió una solución de un cloruro de ácido de fórmula XI (1 equiv.) en diclorometano (0,2-1,0 M) a 0-5 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y agua. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se lavó con una porción de solución saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para dar un compuesto intermedio de amida de fórmula XII o XIII, respectivamente.

Procedimiento general (IV): Oxidación de Swern

A una solución de dimetilsulfóxido (2,4 equiv.) en diclorometano seco (0,1-0,2 M) a -78 °C se añadió cloruro de oxalilo (1,2 equiv.). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 5 min. Una solución de un compuesto intermedio de amida de fórmula XIII (1 equiv.) en diclorometano (0,2 -0,5 M) se añadió a -65 °C. Siguió agitación durante 30 minutos con adición de trietilamina (5,0 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró 30 minutos después de finalizar la adición, y la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (3 equiv.) a -30 °C a -10 °C. La mezcla de reacción se repartió entre un solución orgánica tal como acetato de etilo y agua. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una o dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se lavó con una porción de salmuera o solución saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para dar un compuesto intermedio de fórmula XIVI.

Amida 1

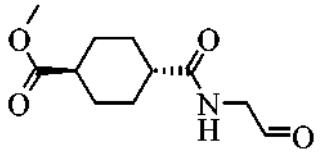
Éster metílico del ácido *trans*-4-(2,2-dietoxi-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de amino acetaldehído dietil acetal y el éster metílico del ácido *trans*-4-clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (III). MS m/e: 302 ([M+H]+)

Amida 2

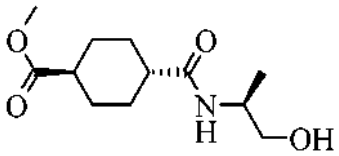
Éster metílico del ácido *trans*-4-(2-Oxo-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



Una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-(2,2-dietoxi-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico (900 mg, 2,99 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (996 mg, 4,48 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) se calentó a 40 °C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (740 mg, cuantitativo) en forma de un aceite viscoso de color marrón claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 228 ([M+H]+)

Amida 3

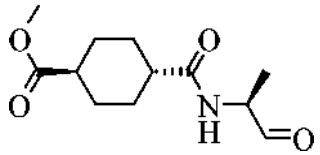
Éster metílico del ácido *trans*-4-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 56 % a partir del éster metílico del ácido S-(+)-2-amino-1-propanol and *trans-4*-clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (III). MS m/e: 244 ([M+H]+)

Amida 4

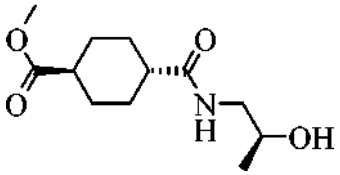
Éster metílico del ácido *trans*-4-((S)-1-Metil-2-oxo-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (IV). MS m/e: 240 ($[M-H]^-$)

Amida 5

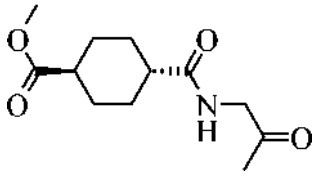
Éster metílico del ácido *trans*-4-((S)-2-hidroxi-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 57 % a partir de (S)-1-aminopropan-2-ol y el éster metílico del ácido *trans*-4-cloro-carbonil-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (III). MS m/e: 244 ([M+H]+)

Amida 6

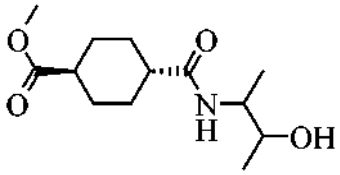
Éster metílico del ácido *trans*-4-(2-Oxo-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-((S)-2-hidroxi-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (IV). MS m/e: 242 ([M+H]+)

Amida 7

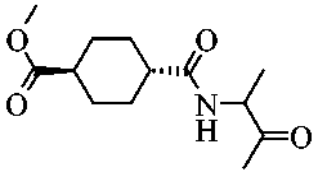
Éster metílico del ácido *trans*-4-(2-hidroxi-1-metil-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco in 72% con un rendimiento del a partir del éster metílico del ácido 3-aminobutan-2-ol and *trans*-4-clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (III). MS m/e: 258 ([M+H]+)

Amida 8

Éster metílico del ácido *trans*-4-(1-Metil-2-oxo-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico

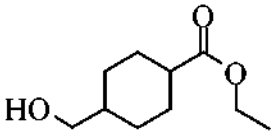


El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(2-hidroxi-1-metil-propil-carbamoil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (IV). MS m/e: 256 ([M+H]+)

<u>Compuestos intermedios de fórmula (XVI)</u>

Éster de ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico 1

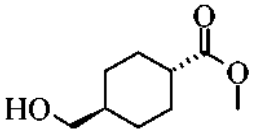
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (3:1)



A una solución de ácido cis/*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 63,2 mmol) en etanol (316 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (100 ml). Se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una porción de 100 ml de agua y una porción de 50 ml de salmuera. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (11,5 g, 98,1 %). MS m/e: 187 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico 2

Éster metílico del ácido *trans*-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico

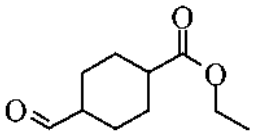


A una solución de ácido *trans*-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 53,7 mmol) en tetrahidrofurano (540 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (6,80 g, 80,6 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró pasados 15 minutos y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (17,2 g, 537 mmol), se agitó durante 20 minutos y se concentró *a vacío.* El residuo se trituró con *terc*-butil metil éter (300 ml) y se filtró con una almohadilla de Decalite. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una porción de 100 ml de agua. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 150 ml de acetato de etilo. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 50 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (8,75 g, 94,6 %) en forma de un aceite incoloro, que se puede usar sin purificación adicional. MS m/e: 172 (M+)

<u>Compuestos intermedios de fórmula (XVII)</u>

Éster de ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico 1

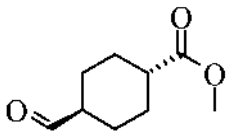
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-formil-ciclohexanocarboxílico



A una solución de cloruro de oxalilo (2,8 ml, 32 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió dimetilsulfóxido (5,0 ml, 64 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos a -50 °C. Una solución de éster etílico del ácido cis/*trans*-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (3:1) (5,0 g, 27 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió a -65 °C. La agitación durante 30 minutos fue seguida de la adición de trietilamina (18,7 ml, 134 mmol). El baño de enfriamiento se retiró 15 minutos después de finalizar la adición, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 20-30 ml mediante evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 100 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (4,9 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 185 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico 2

Éster metílico del ácido *trans*-4-formil-ciclohexanocarboxílico

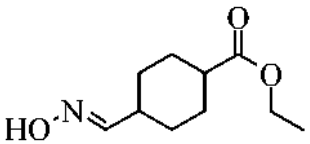


A una solución de dimetilsulfóxido (9,53 g, 122 mmol) en diclorometano seco (400 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (7,74 g, 61,0 mmol) a -78 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 5 min. Una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (8,75 g, 50,8 mmol) en diclorometano (108 ml) se añadió a -65 °C. La agitación durante 30 minutos fue seguida de la adición de trietilamina (25,7 g, 254 mmol). El baño de enfriamiento se retiró 15 minutos después de finalizar la adición. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (152 ml, 152 mmol) a -10 °C. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con dos porciones de 250 ml de agua y una porción de 100 ml de salmuera. se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (9,3 g, cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuestos intermedios de fórmula (XVIII)

Éster de ácido 4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico 1

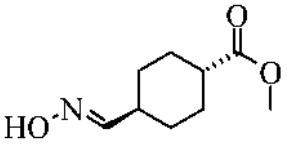
Éster etílico del ácido cis/*trans*-(E/Z)-4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de éster etílico del ácido cis/*trans*-4-formil-ciclohexanocarboxílico (4,56 g, 24,8 mmol) en etanol (248 ml) se añadió acetato de sodio (2,44 g, 29,7 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,06 g, 29,7 mmol). La agitación durante 16 h a temperatura ambiente fue seguida por evaporación del disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 200 ml de acetato de etilo. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 100 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (5,15 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 200 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico 2

Éster metílico del ácido *trans*-E/Z)-4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico

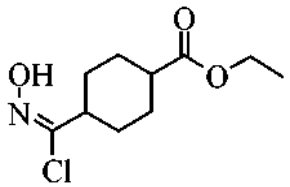


A una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-formil-ciclohexanocarboxílico metil (8,65 g, 50,8 mmol) en metanol (250 ml) se añadió acetato de sodio (12,5 g, 152 mmol) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (10,6 g, 152 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró 10 minutos después de finalizar la adición, y la mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *a vacío.* El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una porción de 150 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 150 ml de acetato de etilo. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 150 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M y una porción de 100 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (8,5 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 185 (M^+)

Compuestos intermedios de fórmula (XIX)

Éster de ácido 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-ciclohexanocarboxílico 1

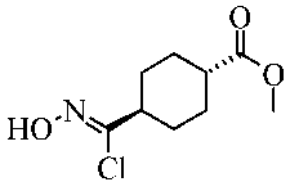
cis/*trans*-4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo



A una solución de éster etílico del ácido cis/*trans*-(E/Z)-4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico (0,50 g, 2,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12,5 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (0,37 g, 2,8 mmol) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró 10 minutos después de finalizar la adición, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre dietil éter (150 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una porción de 50 ml de agua y una porción de 30 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (0,58 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 198 ([M-Cl]+)

Éster de ácido 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-ciclohexanocarboxílico 2

trans-4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo

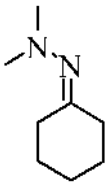


A una solución de éster metílico del ácido *trans*-(E/Z)-4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico (5,0 g, 27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (135 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (3,78 g, 28,3 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se agitó a durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre dietil éter (250 ml) y una mezcla de agua-hielo (200 ml). La capa orgánica se lavó con dos porciones de 200 ml de agua y una porción de 100 ml de salmuera. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 150 ml de dietil éter. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (6,1 g, cuantitativo) en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto intermedio de fórmula (XX)

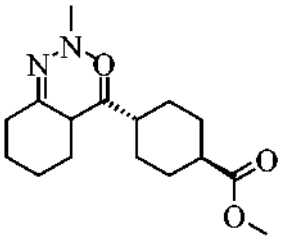
Éster metílico del ácido *trans*-4-[2-(Dimetil-hidrazona)-ciclohexanocarbonyl]-ciclohexanocarboxílico

a) N-Ciclohexilideno-N,N-dimetil-hidrazina



A una solución de ciclohexanona (2,00 g, 20,4 mmol) y *N,N*-dimetilhidrazina (1,50 ml, 20,4 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante destilación de Kugelrohr (60-80 °C, 5 mbar) para dar el compuesto del título (2,50 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro. MS m/e: 141 ([M+H]+)

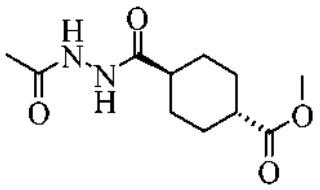
a) Éster metílico del ácido *trans*-(RS)-4-[2-(Dimetil-hidrazona)-ciclohexanocarbonílico-ciclohexano carboxílico



A una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,59 ml, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió n-butil litio 1,6 M en n-hexano (7,00 ml, 11,2 mmol) a 0-5 °C. La adición de N-ciclohexilideno-N,N-dimetil-hidrazina (1,50 g, 10,7 mmol) tras 15 minutos fue seguida de agitación durante 90 minutos. La solución resultante se canuló gota a gota a una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico (2,19 g, 10,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a -65 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a -78 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se inactivó por adición de ácido acético (0,65 ml, 11 mmol) a -5 °C. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se extrajo con una porción de 50 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,98 g, 30%) como un aceite de color amarillo claro con una pureza del 60 %. MS m/e: 309 ([M+H]+)

Compuesto intermedio de fórmula (XXI)

Éster metílico del ácido *trans*-4-(N'-Acetil-hidrazinocarbonil)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de monometiléster del ácido *trans-1*,4-ciclohexanodicarboxílico (1,0 g, 5,4 mmol) y trietilamina(1,6 ml, 11 mmol) en tetrahidrofurano seco se añadió cloroformiato de etilo (0,54 ml, 5,6 mmol) a 0-5 °C. Tras 1 h las sales de amonio precipitadas se eliminaron por filtración. Se añadió al filtrado una solución de acetil hidrazida (0,46 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (250 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 250 ml y otras seis porciones más de 150 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (0,83 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 241 ($[M-H]^-$)

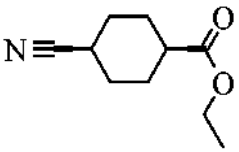
Compuestos intermedios de fórmula (XXII)

Procedimiento General (V)

Una solución de un compuesto intermedio de aldoxima de fórmula XVIII (1 equiv.) en anhídrido acético (21 equiv.) se calentó a temperatura de reflujo durante 16-24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M y acetato de etilo. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida proporcionó un compuesto intermedio de nitrilo de fórmula XXII.

Éster de ácido 4-Ciano-ciclohexanocarboxílico 1

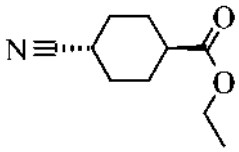
Éster etílico del ácido *cis*-4-Ciano-ciclohexanocarboxílico



y

Éster etílico del ácido 4-ciano-ciclohexanocarboxílico 2

Éster etílico del ácido *trans*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico

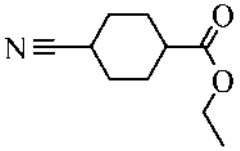


El éster etílico del ácido *cis*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico y el éster etílico del ácido *trans*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico se obtuvieron a partir del éster etílico del ácido

cis/*trans*-(E/Z)-4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (V) tras la separación cromatográfica. El éster etílico del ácido *cis*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico se obtuvo como un líquido incoloro con un rendimiento del 70 %. MS m/e: 181 (M+) El éster etílico del ácido *trans*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico se obtuvo como un líquido incoloro con un rendimiento del 15 %. MS m/e: 181 (M+)

Éster de ácido 4-Ciano-ciclohexanocarboxílico 3

Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico (4:1)



El compuesto del título se obtuvo a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-(E/Z)-4-(hidroxiimino-metil)-ciclohexanocarboxílico como un líquido de color amarillo claro con un rendimiento del 88% de acuerdo con el procedimiento general (V). MS m/e: 181 (M+)

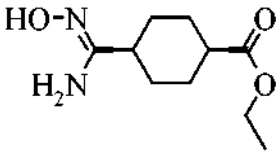
Compuestos intermedios de fórmula (XXIII)

Procedimiento general (VI):

Una mezcla de un compuesto intermedio de nitrilo de fórmula XXII (1,0 equiv.), carbonato de sodio (1,0 -1,2 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (1,0 -1,2 equiv.) en etanol (0,2 M) se calentó a temperatura de reflujo durante 24-72 h. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con tres porciones de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M. La combinación de capas acuosas se ajustó a pH 8 por adición de una base tal como carbonato de sodio o hidróxido de sodio y se extrajo con dos porciones de acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de sodio y se concentró *a vacío* para dar un compuesto intermedio de hidroxiamidina de fórmula XXIII.

Éster de ácido 4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico 1

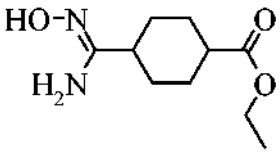
Éster etílico del ácido *cis*-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 32 % a partir del éster etílico del ácido *cis*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VI). MS m/e: 215 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico 2

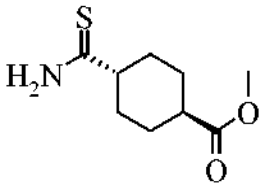
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-ciano-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VI). MS m/e: 215 ([M+H]+)

Compuesto intermedio de fórmula (XXV)

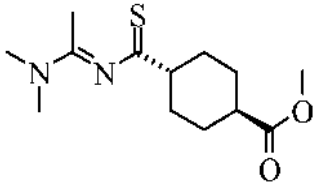
Éster metílico del ácido *trans*-4-tiocarbamoil-ciclohexanocarboxílico



Una solución de del éster metílico del ácido *trans*-4-carbamoil-ciclohexanocarboxílico (2,00 g, 10,8 mmol) y reactivo de Lawesson (2,2 g, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3,5 h. Se retiró el baño de calentamiento y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente para dar un sólido de color rosa, que se trituró en tolueno (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó *a vacío* para obtener el compuesto del título (1,04 g, 48%) como un sólido de color crema. MS m/e: 202 ([M+H]+)

Compuesto intermedio de fórmula (XXVI)

Éster metílico del ácido *trans*-4-[1-dimetilamino-etilidentiocarbamoil]-ciclohexanocarboxílico

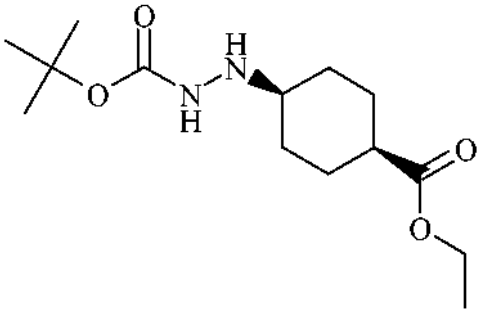


Una mezcla de éster metílico del ácido *trans*-4-tiocarbamoil-ciclohexanocarboxílico (0.72 g, 3,6 mmol) y N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (0,95 g, 7,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,90 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/e: 271 ([M+H]+)

Compuestos intermedios de fórmula (XXVIII)

Éster de ácido 4-(*N-terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico 1

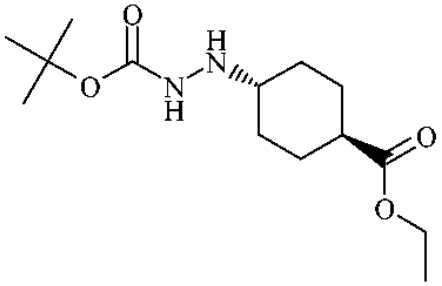
Éster etílico del ácido *cis*-4-(N'-*terc*-Butoxicarbonil-hidrazina)-ciclohexanocarboxílico



y

Éster de ácido 4-(*N'-terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico 2

Éster etílico del ácido *trans*-4-(*N'-terc*-Butoxicarbonil-hidrazina)-ciclohexanocarboxílico

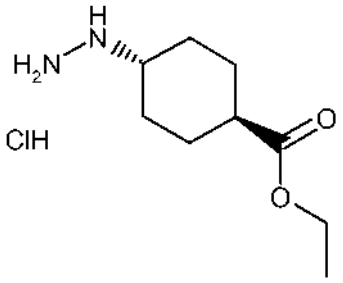


Una solución de 4-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo (1,00 g, 5,88 mmol), hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (1,16 g, 8,81 mmol) y ácido acético (0,34 ml, 5,9 mmol) en diclorometano (29 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,49 g, 11,8 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró después de finalizar la adición. La agitación a temperatura ambiente durante 20 h fue seguida de inactivación con etanol (5 ml). La mezcla de reacción se lavó con una porción de 50 ml de agua. La capa acuosa (pH 4) se extrajo con dos porciones de 50 ml de diclorometano. La combinación de capas acuosas se lavó con una porción de 50 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo proporcionó el éster etílico del ácido *cis*-4-(N'-*terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico (1,05 g, 62%) y el éster etílico del ácido *trans*-4-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico (0,63 g, 37 %).
El éster etílico del ácido *cis*-4-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico se obtuvo como un aceite incoloro viscoso. MS m/e: 287 ([M+H]+).
El éster etílico del ácido *trans*-4-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-hidrazino)-ciclohexanocarboxílico se obtuvo como un sólido de color blanco. MS m/e: 287 ($[M+H]^+$).

Compuestos intermedios de fórmula (XXIX)

Clorhidrato del éster de ácido 4-hidrazino-ciclohexanocarboxílico 1

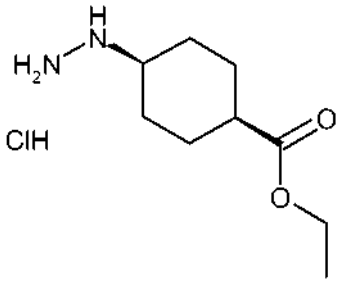
Clorhidrato del éster etílico del ácido *trans*-4-hidrazino-ciclohexanocarboxílico



Una solución de éster etílico del ácido *trans*-4-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-hidrazina)-ciclohexanocarboxílico (0,625 g, 2,18 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5,5 ml, 22 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con *terc*-butil metil éter y se secó *a vacío* para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo MS m/e: 187 ([M+H]+).

Clorhidrato del éster de ácido 4-hidrazina-ciclohexanocarboxílico 2

Clorhidrato del éster etílico del ácido *cis*-4-hidrazina-ciclohexanocarboxílico



Una solución de éster etílico del ácido *cis*-4-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-hidrazina)-ciclohexanocarboxílico (1,03 g, 3,60 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (9,0 ml, 36 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con *terc*-butil metil éter y se secó *a vacío* para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo MS m/e: 187 ([M+H]+).

Compuestos intermedios de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula (VIII)

Procedimiento general (VII): Formación de oxazol

A una solución de un compuesto intermedio de ceto-amida de fórmula XIV (1 eq), hexacloroetano (3 eq) y trietilamina (6 eq) en acetonitrilo (0,1 M) se añadió trifenilfosfina (3 eq) en pequeñas porciones a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró 10 minutos después de finalizar la adición, y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre un disolvente orgánico como acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas acuosas se

lavó con una porción de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó un compuesto intermedio de oxazol de fórmula VIII-1A.

Procedimiento general (VIII): Hidrogenación catalizada por óxido de platino (IV)

Una solución del compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula V en acetato de etilo (0,1 M) se purgó con argón. La adición de óxido de platino(IV) (0,3 eq) fue seguida por rellenado del matraz con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar, 100 kPa) durante 16 h. El catalizador se eliminó por filtración con Decalite®. El filtrado se concentró a sequedad para dar una mezcla *cis/trans* de un compuesto intermedio de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII, que habitualmente se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general (IX): Hidrogenación catalizada por paladio sobre carbón activo

Una solución de un compuesto intermedio de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de fórmula V y opcionalmente una base tal como trietilamina (1 eq) en u disolvente orgánico tal como acetato de etilo o tolueno (0,1 M) se purgó con argón. La adición de paladio al 10 % sobre carbón activo (0,05 eq) fue seguida por rellenado del matraz con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar, 100 kPa) durante 20-72 h. El catalizador se eliminó por filtración con Decalite®. El filtrado se lavó con una porción de agua. La capa acuosa se extrajo con una o dos porciones de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener una mezcla *cis/trans* de un compuesto intermedio de éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico en bruto de fórmula VIII, que habitualmente se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento General (X) Epimerización seguida de re-esterificación

Una mezcla del compuesto intermedio éster de ácido cis/*trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII y etilato de sodio (3-6 eq) en etanol se calentó a temperatura de reflujo durante 20-72 h. Con estas condiciones de reacción, se puede producir la saponificación parcial del compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico resultante de fórmula VIII-b a un compuesto intermedio de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula IX-b. Dicho compuesto intermedio ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula IX-b se puede reconvertir a un compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII-b por enfriamiento sucesivo de la mezcla a 0-5 °C, adición de ácido sulfúrico concentrado (7-9 eq) y calentamiento de la mezcla a temperatura de reflujo durante 1-2 h. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos o tres porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporciona un compuesto intermedio éster del ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII-b.

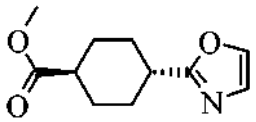
Procedimiento general (XI): Formación de 1,2,4-oxadiazol
Una solución del compuesto intermedio de hidroxamidina de fórmula XXIII (1 eq) y anhídrido carboxílico de fórmula p (3 eq) en tolueno (0,1 M) se calentó a temperatura de reflujo durante 16-24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se neutralizó por adición de carbonato de sodio sólido. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró en un disolvente orgánico tal como *terc*-butil metil éter o acetato de etilo. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El residuo se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida proporcionó un compuesto intermedio de 1,2,4-oxadiazol de fórmula VIII-6.

Procedimiento general (XIX): Formación de pirazol

Una mezcla de un clorhidrato de éster de ácido 4-hidrazina-ciclohexanocarboxílico de fórmula XXIX (1 eq) y un derivado de dicarbonilo de fórmula u, v o w (1-1,1 eq) en etanol (0,1 M) se calentó a temperatura de reflujo durante 1-2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener un compuesto intermedio de pirazol (VIII-9), que se utiliza habitualmente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 1

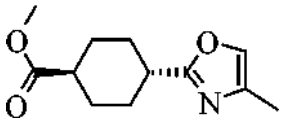
Éster metílico del ácido *trans*-4-oxazol-2-il-ciclohexanocarboxílico



Una mezcla de éster metílico del ácido *trans*-4-(2-oxo-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico (830 mg, 3,65 mmol) y oxicloruro de fósforo (2,80 g, 18,3 mmol) se calentó a 100 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y se basificó a pH 7-8 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M. La mezcla se extrajo con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 50 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (175 mg, 23%) como un sólido de color blanco, con una pureza del 90 % según cromatografía de gases. MS m/e: 210 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 2

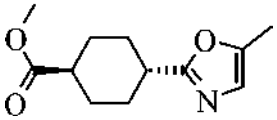
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 38 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-((S)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VII). MS m/e: 224 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 3

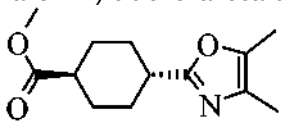
Éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 76 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(2-oxo-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VII). MS m/e: 224 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 4

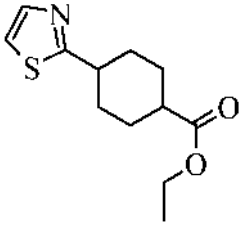
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 62 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(1-metil-2-oxo-propilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VII). MS m/e: 238 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 5

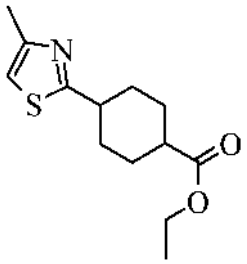
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-tiazol-2-il-ciclohexanocarboxílico (3:1)



El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 62 % a partir de (RS)-4-tiazol-2-il-ciclohex-3-enocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VIII). MS m/e: 240 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 6

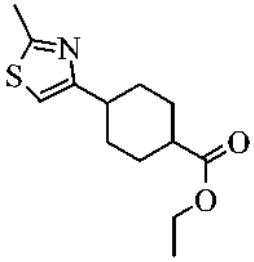
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4-Metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (4:1)



El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 54 % a partir del éster etílico del ácido (RS)-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohex-3-enocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VIII). MS m/e: 254 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 7

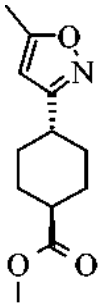
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(2-Metil-tiazol-4-il)-ciclohexanocarboxílico (3:1)



El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 52 % a partir del éster etílico del ácido (RS)-4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohex-3-enocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (VIII). MS m/e: 254 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 8

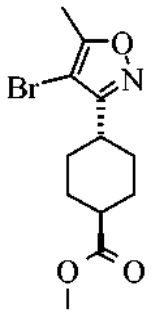
Éster metílico del ácido *trans*-4-(5-Metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de *trans*-4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (5,90 g, 26,9 mmol) y acetato de isopropenilo (53,8 g, 537 mmol) en diclorometano (134 ml) se añadió trietilamina (5,44 g, 53,7 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró 15 minutos después de finalizar la adición, y la mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *a vacío.* El residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M (200 ml). La capa orgánica se lavó con una porción de 100 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 150 ml de acetato de etilo. La combinación de capas acuosas se extrajo con una porción de 200 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y una porción de 100 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (3,00 g, 50 %) como un sólido de color crema. MS m/e: 224 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 9

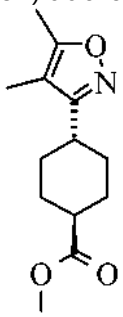
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4-bromo-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



Una solución del éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (295 mg, 1,32 mmol) y *N*-bromosuccinimida (235 mg, 1,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acusa de hidróxido de sodio 0,1 M (50 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 50 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (399 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 302 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 10

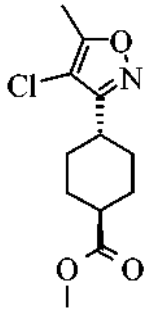
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5-Dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-(4-bromo-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (660 mg, 2,18 mmol) y una solución de cloruro de metil cinc 2 M en tetrahidrofurano (1,64 ml, 3,28 mmol) en una mezcla 4:1 de tetrahidrofurano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (12 ml) se añadió cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II) (29,7 mg, 43,7 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre *terc*-butil metil éter (100 ml) y una solución acusa de ácido clorhídrico 0,1 M (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 100 ml de *terc*-butil metil éter. La combinación de capas acuosas se lavó con dos porciones de 50 ml de agua y una porción de 50 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (460 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, con una pureza del 90 % según cromatografía de gases. MS m/e: 238 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 11

Éster metílico del ácido *trans*-4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

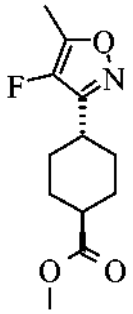


Una solución del éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (250 mg, 1,12 mmol) y N-clorosuccinimida (164 mg, 1,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,2 ml) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre *terc*-butil metil éter (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas.

La capa acuosa se extrajo con una porción de 50 ml de *terc*-butil metil éter. La combinación de capas orgánica se lavó con una porción de 50 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 M, una porción de 50 ml de agua y una porción de 30 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título bruto (275 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 257 (M^+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 12

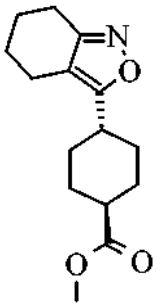
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4-Fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



Una mezcla de éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (250 mg, 1,12 mmol) y Selectfluor® (476 mg, 1,34 mmol) en acetonitrilo (5,6 ml) se calentó a 90 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con una porción de 25 ml de agua/salmuera (1:1), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La purificación con n-heptano/*terc*-butil metil éter como eluyente proporcionó el compuesto del título (35 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS m/e: 241 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 13

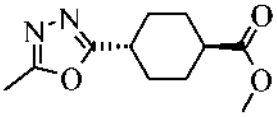
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



Una mezcla del éster metílico del ácido *trans*-4-[2-(dimetil-hidrazona)-ciclohexanocarbonil]-ciclohexanocarboxílico (0,95 g, 3,1 mmol), acetato sódico (0,28 g, 3,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,24 g, 3,4 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo (0,88 g) se disolvió en tolueno (15 ml). Tras adición de una cantidad catalítica de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,58 g, 72%) con una pureza regioisomérica de aproximadamente 90 % de según el análisis mediante RMN ^{13}C. MS m/e: 264 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 14

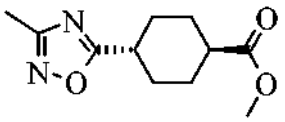
Éster metílico del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-(*N*-acetil-hidrazinocarbonil)-ciclohexanocarboxílico (0,55 g, 2,3 mmol) en acetonitrilo (23 ml) se añadió sucesivamente ácido trifluorometanosulfónico (0,51 ml, 5,9 mmol) y dimetil-diclorosilano (0,30 ml, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vertió sobre hielo. El pH se ajustó a 3 por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,3 ml, 2,3 mmol). La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 150 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se extrajo con una porción de 50 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener un primer lote del el compuesto del título (0,23 g). Un segundo lote (0,37 g) se obtuvo de manera análoga a partir de 0,33 g de éster metílico del ácido *trans*-4-(*N*-acetil-hidrazinocarbonil)-ciclohexanocarboxílico. Los dos lotes se combinaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título (0,23 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 225 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 15

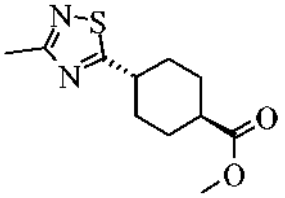
Éster metílico del ácido *trans*-4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de acetamida oxima (0,19 g, 2,6 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se añadió éster metílico del ácido *trans*-4-clorocarbonil-ciclohexanocarboxílico (0.50 g, 2,4 mmol) a 0-5 °C. Tras finalizar la adición se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las sales de amonio precipitadas se eliminaron por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se redisolvió en 1,4-dioxano (24 ml), La mezcla se trató con una cantidad catalítica de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche (16 h). El disolvente se evaporó. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,48 g, 88 %) en forma de un aceite de color pardo. MS m/e: 225 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 16

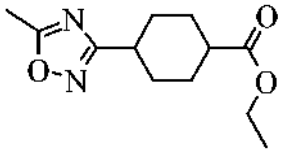
Éster metílico del ácido *trans*-4-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-dimetilamino-etilidenethiocarbamoyl]-ciclohexanocarboxílico (0,87 g, 3,2 mmol) y piridina (0,52 ml, 6,5 mmol) en etanol (6 ml) se añadió una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (0,45 g; 3,6 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,68 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS m/e: 241 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 17

Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

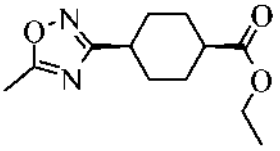


A una suspensión de *cis/trans*- 4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (1,85 g, 7,92 mmol) y clorhidrato de acetimidato de etilo (1,96 g, 15,8 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió trietilamina (2,2 ml, 16 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró 15 minutos después de finalizar la adición, y agitación durante 18 h a temperatura ambiente fue seguido de calentamiento a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se

lavó con una porción de 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de diclorometano. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/*terc*-butil metil éter como eluyente proporcionó el compuesto del título (1,05 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro. MS m/e: 239 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 18

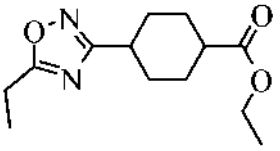
Éster etílico del ácido *cis*-4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro con un rendimiento del 75 % a partir del éster etílico del ácido *cis*-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico y anhídrido acético de acuerdo con el procedimiento general (XI). MS m/e: 239 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 19

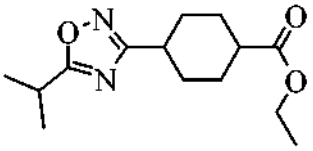
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un líquido de color amarillo con un rendimiento del 92 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico y anhídrido propiónico de acuerdo con el procedimiento general (XI). MS m/e: 253 ([M+H]+)

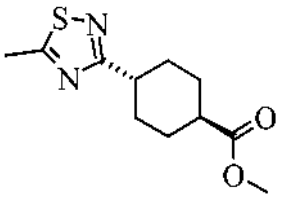
Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 20

Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un líquido de color amarillo con un rendimiento del 92 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-ciclohexanocarboxílico y anhídrido isobutírico de acuerdo con el procedimiento general (XI). MS m/e: 267 ([M+H]+) Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 21

Éster metílico del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

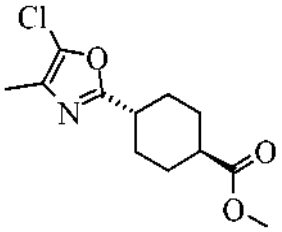


A una solución del éster metílico del ácido *trans*-4-tiocarbamoil-ciclohexanocarboxílico (0,30 g, 1,5 mmol) y tioacetamida (0,67 g, 8,9 mmol) en metanol (7 ml) se añadió una solución de yodo (2,65 g, 10,4 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 48 h la mezcla de reacción se repartió entre una solución de tiosulfato de sodio 0,1 M (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante destilación de Kugelrohr. El destilado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con n-heptano/*terc*-butil metil éter como eluyente para obtener el compuesto del título

(0,021 g, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que estaba contaminado con un 20 % de éster metílico del ácido *trans*-4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico. MS m/e: 241 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 22

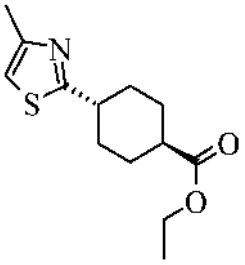
Éster metílico del ácido *trans*-4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Una solución del éster metílico del ácido *trans*-4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (277 mg, 1,24 mmol) y *N*-clorosuccinimida (182 mg, 1,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre *terc*-butil metil éter (25 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 0,1 M (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 25 ml de *terc*-butil metil éter. La combinación de capas orgánicas se extrajo con tres porciones de 25 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título bruto (285 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 258 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 23

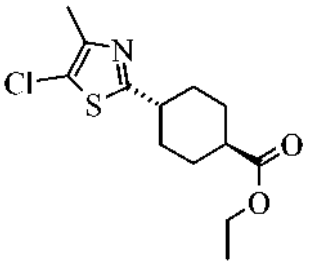
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4-Metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5)



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 97 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (4: 1) de acuerdo con el procedimiento general (X). MS m/e: 254 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 24

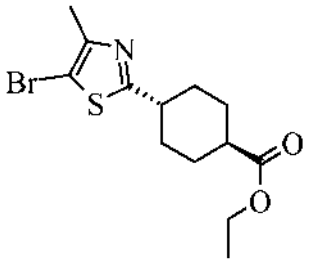
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5)



Una solución del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5) (200 mg, 0,789 mmol) y *N*-clorosuccinimida (116 mg, 0,868 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,6 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre *terc*-butil metil éter (25 ml) y una solución acusa de hidróxido de sodio 0,1 M (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 25 ml de *terc*-butil metil éter. La combinación de capas orgánicas se extrajo con tres porciones de 25 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título bruto (209 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 288 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 25

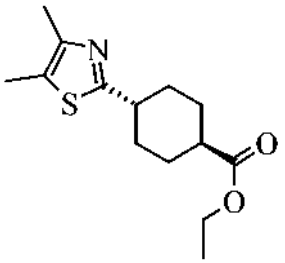
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5)



Una solución del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5) (319 mg, 1,26 mmol) y *N*-bromosuccinimida (247 mg, 1,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre *terc*-butil metil éter (25 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 0,1 M (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de *terc*-butil metil éter. La combinación de capas orgánicas se lavó con dos porciones de 25 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título bruto (371 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e: 334 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 26

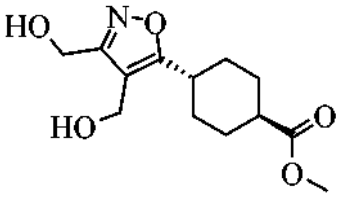
Éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:7)



A una solución de éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5) (371 mg, 1,12 mmol) y una solución de cloruro de metil cinc 2 M en tetrahidrofurano (0,837 ml, 1,67 mmol) en una mezcla 5:1 de tetrahidrofurano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (6 ml) se añadió cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II) (15,2 mg, 22,3 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre *terc*-butil metil éter (25 ml) y una solución acusa de hidróxido de sodio 0,1 M (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de *terc*-butil metil éter. La combinación de capas orgánicas se lavó con dos porciones de 25 ml de agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (170 mg, 57 %) en forma de un aceite incoloro, con una pureza del 80 % según cromatografía de gases. MS m/e: 268 ([M+H]+)

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 27

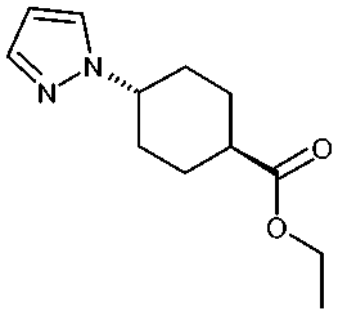
Éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5-Bis-hidroximetil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



A una mezcla de *trans*-4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (0,900 g, 4,10 mmol) y but-2-in-1,4-diol (0,370 g, 4,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (41,0 ml) se añadió cloro(1,5-ciclooctadieno)(pentametilciclopentadienil)rutenio(II) (0,0778 g, 205 µmol) y trietilamina (0,713 ml, 5,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,758 g, 69 %) en forma de un aceite de color pardo.

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 28

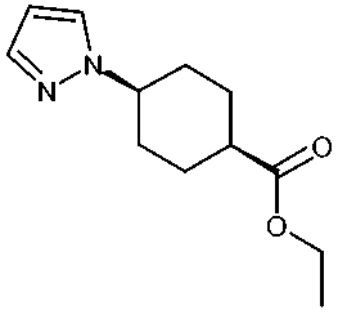
Éster etílico del ácido *trans*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color marrón con rendimiento cuantitativo a partir del éster etílico del clorhidrato del ácido *trans*-4-hidrazina-ciclohexanocarboxílico y 1,1,3,3-tetraetoxipropano de acuerdo con el procedimiento general (XIX). MS m/e: 223 ([M+H]+).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico éster 29

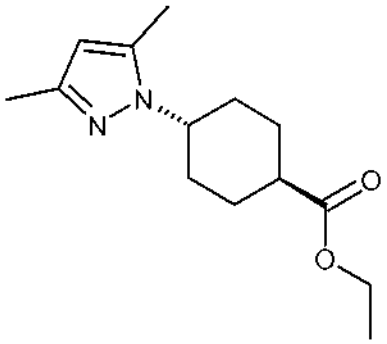
Éster etílico del ácido *cis*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color marrón con rendimiento cuantitativo a partir del clorhidrato del ácido *cis*-4-hidrazina-ciclohexanocarboxílico y 1,1,3,3-tetraetoxipropano de acuerdo con el procedimiento general (XIX). MS m/e: 223 ([M+H]+).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 30

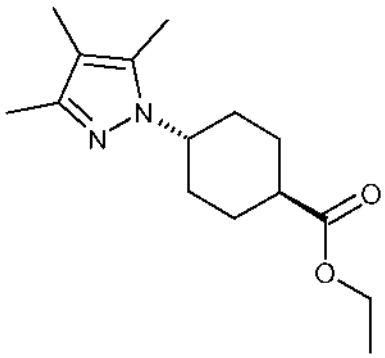
Éster etílico del ácido *trans*-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 96 % a partir del clorhidrato del éster etílico del ácido *trans*-4-hidrazina-ciclohexanocarboxílico y pentano-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento general (XIX). MS m/e: 251 ([M+H]+).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 31

Éster etílico del ácido *trans*-4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón claro con rendimiento cuantitativo a partir del clorhidrato del éster etílico del ácido *trans*-4-hidrazina-ciclohexano-carboxílico y 3-metilpentano-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento general (XIX). MS m/e: 265 ([M+H]+).

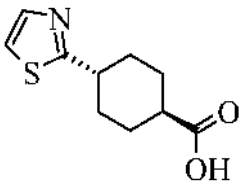
Compuestos intermedios de ácido 4-heteroaril-cicIohexanocarboxílico de fórmula (IX)

Procedimiento general (XII): Epimerización seguida de saponificación

Una mezcla del compuesto intermedio éster de ácido cis/*trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII y etilato de sodio (3-6 eq) en etanol se calentó a temperatura de reflujo durante 20-72 h. Con estas condiciones de reacción, se puede producir la saponificación parcial del compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico resultante de fórmula VIII-b a un compuesto intermedio de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula IX-b. La mezcla de reacción se repartió entre una solución de ácido clorhídrico 0,5 M y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter. El pH de la capa acuosa se ajustó a 1-3. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una o dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener una mezcla de un compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula VIII-b y un compuesto intermedio de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula IX-b. La mezcla se redisolvió en 1,4-dioxano (0,1-0,2 M) y solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (10-20 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 16-24 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o *terc*-butil metil éter. El pH se ajustó a 1-3. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una o dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener un compuesto intermedio ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula IX-b.

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 1

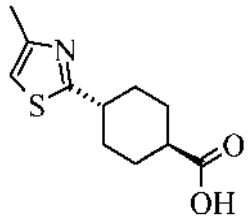
Ácido *trans*-4-tiazol-2-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 60 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-tiazol-2-il-ciclohexano-carboxílico (3:1) de acuerdo con el procedimiento general (XII). MS m/e: 210 ([M-H]⁻)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 2

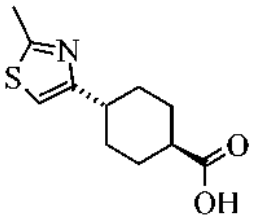
Ácido *trans*-4-(4-Metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 90 % a partir de cis/*trans*-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico etil éster (4:1) de acuerdo con el procedimiento general (XII). MS m/e: 226 ([M+H]+)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 3

Ácido *trans*-4-(2-Metil-tiazol-4-il)-ciclohexanocarboxílico

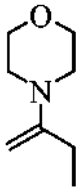


El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 71 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexanocarboxílico (3:1) de acuerdo con el procedimiento general (XII). MS m/e: 224 ([M-H]$^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 4

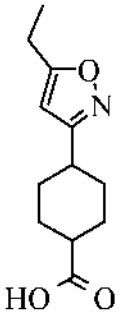
Ácido cis/*trans*-4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (3:7)

a) 4-(1-Metilenpropil)-morfolina



A una solución de 2-butanona (6,2 ml, 69 mmol) y morfolina (18,1 ml, 208 mmol) en n-pentano (400 ml) se añadió gota a gota una solución de tetracloruro de titanio 1 M en diclorometano (38,1 ml, 38,1 mmol) a 0-5 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 20 h. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con dos porciones de 100 ml de dietil éter. El filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se destiló en una columna vigreux en un horno a Kugelrohr (1 mbar, 100 Pa, 40-70 °C) para obtener el compuesto del título (5,1 g, 52 %) en forma de un aceite incoloro.

b) Ácido cis/*trans*-4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (3:7)

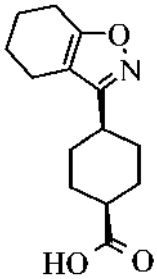


A una solución de *cis/trans*- 4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (2,35 g, 10,1 mmol) y 4-(1-metilen-propil)-morfolina (4,26 g, 30,2 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (1,40 ml, 10,1

mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró 30 minutos después de finalizar la adición. Tras agitar durante 20 h el disolvente se evaporó. El residuo se redisolvió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (100 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre hielo triturado (300 g) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La purificación con n-heptano/*terc*-butil metil éter como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,42 g, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 222 ([M-H]$^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 5

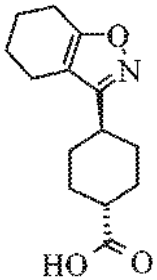
Ácido *cis*-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



y

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 6

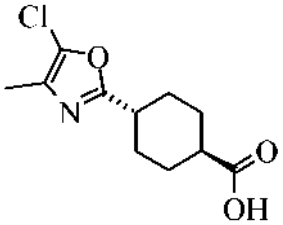
Ácido *trans*-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



A una solución de *cis/trans*- 4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (1,20 g, 5,13 mmol) y 1-morfolinociclohexeno (1,72 g, 10,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (0,72 ml, 5,1 mmol) a 0-5 °C. El baño de enfriamiento se retiró 30 minutos después de finalizar la adición. Tras agitar durante 4 h el disolvente se evaporó. El residuo se redisolvió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (50 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre hielo triturado (100 g) y acetato de etilo (50 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La purificación con n-heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó el ácido *cis*-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexano-carboxílico (0,40 g, 31%) como un sólido de color blanco (MS m/e: 248 ([M-H]$^-$)) y el ácido *trans*-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico (0,09 g, 7 %) como un sólido de color blanco (MS m/e: 248 ([M-H]$^-$)).

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 7

Ácido *trans*-4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico

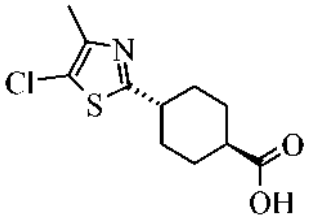


Una mezcla del éster metílico del ácido *trans*-4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (285 mg, 1,11 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (5,5 ml, 11 mmol) se agitó durante 4 h a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se extrajo con una porción de 10 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (245 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 242 ([M-H]$^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 8

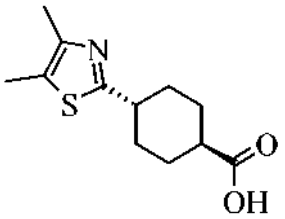
Ácido cis/*trans*-4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5)



Una mezcla de éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5) (209 mg, 0,726 mmol) en 1,4-dioxano (7,3 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,6 ml, 7,3 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 0,1 M (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa (pH 2) se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se extrajo con una porción de 10 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (170 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 258 ([M-H]$^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 9

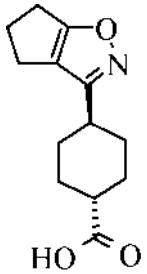
Ácido cis/*trans*-4-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Una mezcla de éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:7) (170 mg, 0,636 mmol) en 1,4-dioxano (6,4 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,2 ml, 6,4 mmol) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4-5 por adición de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M (3,2 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se extrajo con una porción de 20 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (136 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 240 ([M-H]$^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 10

Ácido *trans*-4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

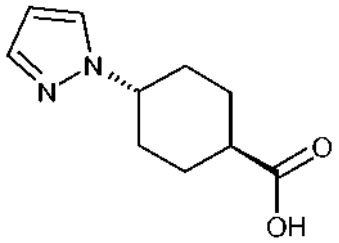


A una solución de *trans*-4-(cloro(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (0,900 g, 4,10 mmol) y 4-ciclopentenilmorfolina (1,23 ml, 8,19 mmol) en diclorometano (21 ml) se añadió trietilamina (0,714 ml, 5,12 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. El disolvente se evaporó. El residuo se redisolvió en una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M (20,5 ml) y se agitó a

temperatura de reflujo durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (80 ml) y se lavó con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se extrajo con dos porciones de 50 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La combinación de capas orgánicas se acidificó hasta pH 2-3 por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. El residuo se trituró en *terc*-butil metil éter (50 ml). El precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con n-heptano/acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título (0,060 g, 6 %) como un sólido de color crema. MS m/e: 234 ($[M-H]^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 11

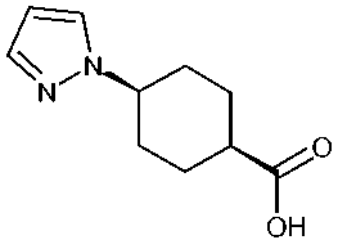
Ácido *trans*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico



Una solución del éster etílico del ácido *trans*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico (95 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (4,3 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,2 ml, 4,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El pH se ajustó a 2 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (80 mg, 96 %) en forma de un sólido de color marrón claro. MS m/e: 193 ($[M-H]^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 12

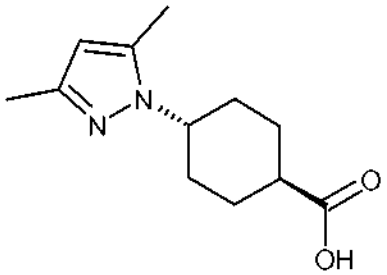
Ácido *cis*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico



Una solución del éster etílico del ácido *cis*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico (95 mg, 0,427 mmol) en 1,4-dioxano (4,3 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,2 ml, 4,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El pH se ajustó a 2 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (79 mg, 95 %) en forma de un sólido de color marrón claro. MS m/e: 193 ($[M-H]^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 13

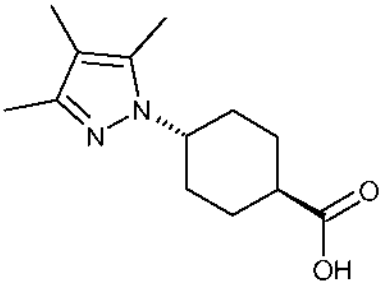
Ácido *trans*-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Una solución del éster etílico del ácido *trans*-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico (162 mg, 0,647 mmol) en 1,4-dioxano (6,5 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,2 ml, 6,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El pH se ajustó a 3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (116 mg, 81 %) en forma de un sólido de color marrón claro. MS m/e: 221 ($[M-H]^-$)

Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 14

Ácido *trans*-4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Una solución del éster etílico del ácido *trans*-4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico (180 mg, 0,681 mmol) en 1,4-dioxano (6,8 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,4 ml, 6,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El pH se ajustó a 3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título (141 mg, 88 %) en forma de un sólido de color marrón claro. MS m/e: 235 ($[M-H]^-$)

<u>Compuestos intermedios de hidrazida de fórmula (II)</u>

Procedimiento general (XIII): Formación de hidrazida a partir de ácido

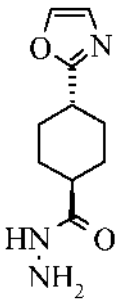
A una solución del Compuesto intermedio 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula (IX) (1 eq) y trietilamina (1,05 eq) en tetrahidrofurano (0,2 M) se añadió cloroformiato de etilo (1,05 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Las sales de amonio se eliminaron por filtración. El filtrado se añadió una solución fría de hidrato de hidrazina (2 eq) en metanol (0,2 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano y agua. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con dos o tres porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener un compuesto intermedio de hidrazida (II), que se utiliza habitualmente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general (XIV): Formación de hidrazida a partir de éster

Una mezcla de Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de fórmula (VIII) (1 eq) e hidrato de hidrazina (2-6 eq) en n-butanol (0,2-1 M) se calentó a temperatura de reflujo durante 16-72 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener un compuesto intermedio de hidrazida (II), que se utiliza habitualmente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Hidrazida 1

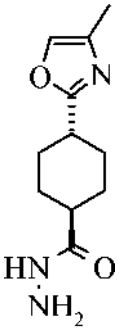
Hidrazida del ácido *trans*-4-Oxazol-2-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 61 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-oxazol-2-il-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 210 ([M+H]+)

Hidrazida 2

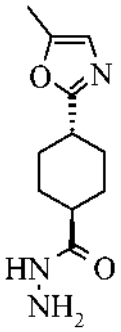
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4-Metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 % a partir del ácido *trans*-4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexano-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 224 ([M+H]+)

Hidrazida 3

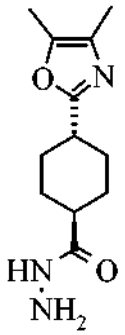
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 93 % a partir del ácido *trans*-4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 224 ([M+H]+)

Hidrazida 4

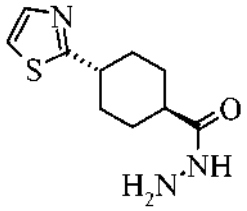
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 73 % a partir de ácido *trans*-4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 238 ([M+H]+)

Hidrazida 5

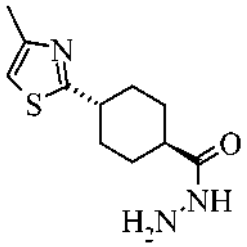
Hidrazida del ácido *trans*-4-tiazol-2-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 79 % a partir del ácido *trans*-4-tiazol-2-il-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 226 ([M+H]+)

Hidrazida 6

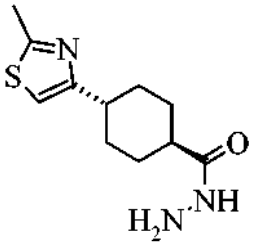
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4-Metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 59 % a partir de ácido *trans*-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexano-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 240 ([M+H]+)

Hidrazida 7

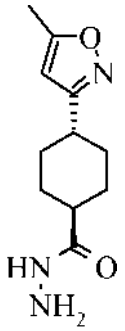
Hidrazida del ácido *trans*-4-(2-Metil-tiazol-4-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 94 % a partir de ácido 4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexano-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 240 ([M+H]+)

Hidrazida 8

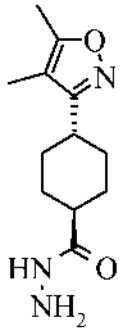
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 91 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 224 ([M+H]+)

Hidrazida 9

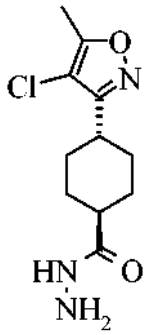
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5-Dimetil-1-soxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 238 ([M+H]+)

Hidrazida 10

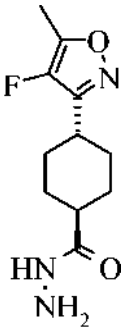
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 258 ([M+H]+)

Hidrazida 11

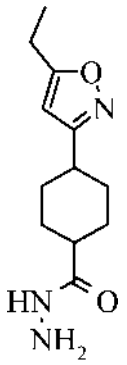
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4-Fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 89 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 242 ([M+H]+)

Hidrazida 12

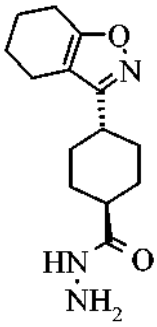
Hidrazida del ácido cis/*trans*-4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de ácido cis/*trans*-4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 238 ([M+H]+)

Hidrazida 13

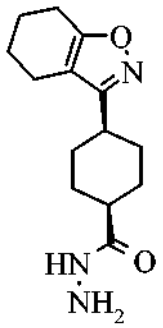
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[tf]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 91 % a partir de ácido *trans*-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 264 ([M+H]+)

Hidrazida 14

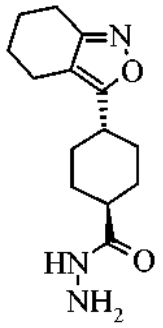
Hidrazida del ácido *cis*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de ácido *cis*-4-(4,5,6,7-tetrahy-dro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 264 ([M+H]+)

Hidrazida 15

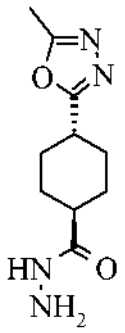
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 264 ([M+H]+)

Hidrazida 16

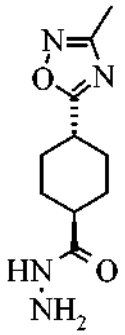
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título en bruto se obtuvo como un líquido de color rosa con un rendimiento del 60 % a partir de éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 225 ([M+H]+)

Hidrazida 17

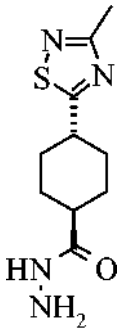
Hidrazida del ácido *trans*-4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 225 ([M+H]+)

Hidrazida 18

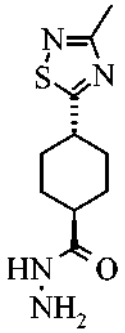
Hidrazida del ácido *trans*-4-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 80 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(3-metil-[1 ,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 241 ([M+H]+)

Hidrazida 19

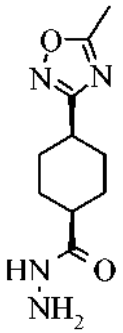
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 60 % a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 225 ([M+H]+)

Hidrazida 20

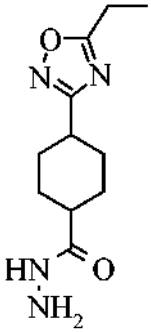
Hidrazida del ácido *cis*-4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 61 % a partir del éster etílico del ácido *cis*-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 225 ([M+H]+)

Hidrazida 21

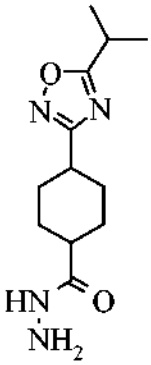
Hidrazida del ácido cis/*trans*-4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo in 96% con un rendimiento del a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 239 ([M+H]+)

Hidrazida 22

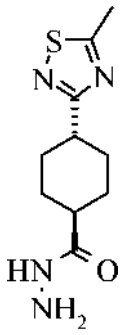
Hidrazida del ácido cis/*trans*-4-(5-Isopropil-[1 ,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro con un rendimiento del 68 % a partir del éster etílico del ácido cis/*trans*-4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 253 ([M+H]+)

Hidrazida 23

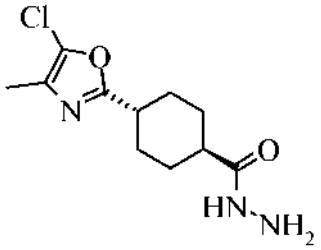
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 95 %, que estaba contaminado con aproximadamente un 20 % de hidrazida del ácido *trans*-4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico. a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(5-metil-[1,2,4]tia-diazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 241 ([M+H]+)

Hidrazida 24

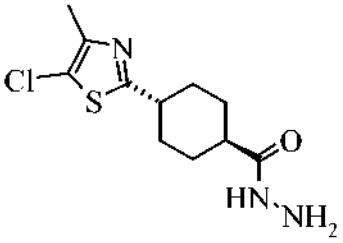
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 72 % a partir de ácido *trans*-4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 258 ([M+H]+)

Hidrazida 25

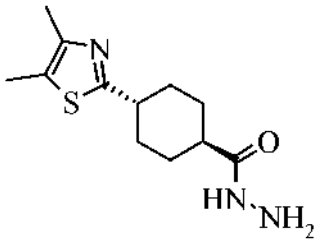
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 30 % a partir de ácido cis/*trans*-4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5) de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 274 ([M+H]+)

Hidrazida 26

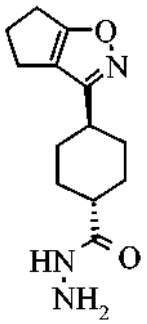
Hidrazida del ácido cis/*trans*-4-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:7,5)



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 % a partir del ácido cis/*trans*-4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:5) de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 254 ([M+H]+)

Hidrazida 27

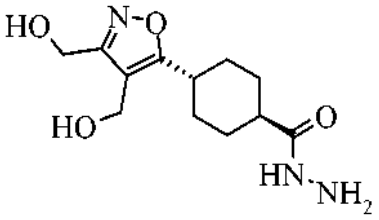
Hidrazida del ácido *trans*-4-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 71 % a partir de ácido *trans*-4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]iso-xazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 250 ([M+H]+)

Hidrazida 28

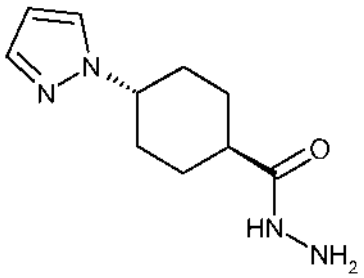
Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5-Bis-hidroximetil-1-soxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro con rendimiento cuantitativo a partir del éster metílico del ácido *trans*-4-(4,5-bis-hidroximetil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIV). MS m/e: 270 ([M+H]+)

Hidrazida 29

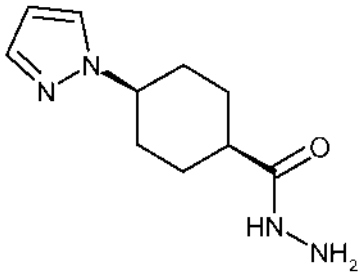
Hidrazida del ácido *trans*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 69 % a partir de ácido *trans*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 209 ([M+H]+)

Hidrazida 30

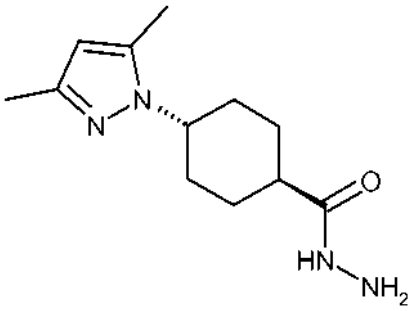
Hidrazida del ácido *cis*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 72 % a partir de ácido *cis*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 209 ([M+H]+)

Hidrazida 31

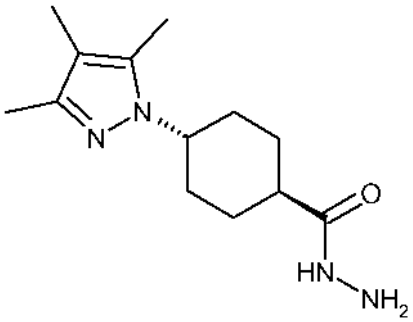
Hidrazida del ácido *trans*-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 % a partir de ácido *trans*-4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 237 ([M+H]+)

Hidrazida 32

Hidrazida del ácido *trans*-4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 78 % a partir de ácido *trans*-4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XIII). MS m/e: 251 ([M+H]+)

<u>Compuestos intermedios de tiolactama de fórmula III</u>

terc-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico

<u>a) 4-cloro-2-clorometil-1-nitrobenceno</u>

A una solución de alcohol 5-cloro-2-nitrobencilo (80 g, 0,42 mol) y trietilamina (64 ml, 0,46 mol) en diclorometano (840 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (34 ml, 0,46 mol) durante un periodo de 30 minutos mientras que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 32 °C por enfriamiento en un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró en *terc*-butil metil éter caliente (970 ml). Las sales de amonio se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (85 g, 99 %) en forma de un aceite de color marrón que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. MS m/e: 205 (M^+)

b) Éster etílico del ácido (5-cloro-2-nitrobencilamino)-acético

Una mezcla de 4-cloro-2-clorometil-1-nitrobenceno (85 g, 0,41 mol), clorhidrato del éster de glicina etilo (70 g, 0,50 mol) y trietilamina (121,4 ml, 0,8665 mol) en etanol (1000 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró en *terc*-butil metil éter caliente. Las sales de amonio se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (111 g, 99 %) en forma de un sólido amorfo de color marrón que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. MS m/e: 273 (M+H+).

c) Éster etílico del ácido *terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitrobencil)-aminol-acético

Una solución del éster etílico del ácido (5-cloro-2-nitrobencilamino)-acético (110 g, 0,403 mol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (180 g, 0,807 mol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,51 g, 0,0202 mol) en diclorometano (1200 ml) se agitó durante 2 h a 0 °C y adicionalmente durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título (76,4 g, 51 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. MS m/e: 373 (M+H+).

d) Éster etílico del ácido [(2-amino-5-cloro-bencil)-*terc*-butoxicarbonil-amino]-acético

A una solución de éster etílico del ácido [*terc*-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acético (69,0 g, 0,186 mol) en acetato de etilo (1200 ml) se añadió bromuro de cinc (8,5 g, 0,037 mol). La mezcla de reacción se purgó con argón después de 15 minutos. Tras la adición del catalizador de paladio (10% sobre carbón activo, 7,9 g, 0,0074 mol) la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante un periodo de aproximadamente 48 h hasta haberse consumido aproximadamente 13 l de gas hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se lavó con dos porciones de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, cada uno. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (60,6 g, 95,5 %) en forma de un sólido cerúleo de color amarillo. MS m/e: 343 (M+H+).

e) *terc*-butil éster del ácido7-cloro-2-oxo-1.2,3.5-tetrahidro-benzo[1,41diazepina-4-carboxílico

A una solución del éster etílico del ácido [(2-amino-5-cloro-bencil)-*terc*-butoxicarbonil-amino]-acético (60 g, 0,18 mol) en tetrahidrofurano (600 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (22 g, 0,19 mol) en pequeñas porciones a 5 °C con enfriamiento en un baño de agua-hielo. Tras completarse la adición, el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente seguido por la adición de agua (400 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (280 ml) y acetato de etilo (800 ml). Transcurridos 10 minutos, el precipitado se recogió por filtración. Las capas se separaron del filtrado y se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se combinó con el precipitado, que previamente se había recogido por filtración, y se cristalizó en acetato de etilo caliente para obtener el compuesto del título (46 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 295 (M-H+).

f) *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1.2,3.5-tetrahidro-benzo[e1[1,41diazepina-4-carboxílico

Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxílico (41,1 g, 0,139 mol) y 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (31,5 g, 0,0763 mol) en tetrahidrofurano (1100 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró en *terc*-butil metil éter. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se recristalizó en etanol caliente para proporcionar el compuesto del título (37,5 g, 86,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS m/e: 311 (M-H+).

terc-Butil éster del ácido 7-fluoro-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro en rendimiento comparable de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis del *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-thioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico usando alcohol 5-fluoro-2-nitrobencilo en lugar de alcohol 5-cloro-2-nitrobencilo en la etapa a). MS m/e: 297 (M-H+).

Procedimiento general (XV): Condensación de hidrazida y tiolactama para obtener triazol

Una mezcla de una hidrazida de fórmula II (1-1,5 eq) y una tiolactama de fórmula III (1 eq) en n-butanol (0,1-0,2 M) se calentó a temperatura de reflujo durante 16-72 h. Tras enfriar a temperatura ambiente el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener un compuesto de fórmula I. Cuando una tiolactama de fórmula III-1 (compuestos de fórmula III donde R^1 es *terc*-butoxicarbonilo) se usa el grupo N-*terc*-butoxicarbonilo del producto de tiazol resultante de fórmula I-1 que se puede escindir térmicamente de forma total o parcial, y una amina secundaria de fórmula I-2 se obtiene adicionalmente o como el único producto.

Procedimiento general (XVI-a): Escisión del grupo N-*terc*-butoxicarbonilo (N-BOC)

Una solución de un derivado N-BOC de fórmula I-1 (1 eq) en una solución metanólica 1,25 M o solución etanólica de cloruro de hidrógeno 1,5 M (10-20 eq HCl) calentada a 50 °C durante 15-60 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener una amina secundaria de fórmula I-2 como sal de clorhidrato. Opcionalmente, la base libre se puede obtener repartiendo la sal de clorhidrato entre una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones del disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener la base libre de un compuesto de fórmula I-2.
Procedimiento general (XVI-b): Escisión del grupo N-*terc*-butoxicarbonilo (N-BOC)

Una solución de un derivado de N-BOC de la fórmula general I-1 (1 eq) y ácido trifluoroacético (10-20 eq) en diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 6-24 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dos porciones del disolvente orgánico. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener la base libre de un compuesto de fórmula I-2.

Procedimiento general (XVII-a): N-Alquilación reductora

Una mezcla de un compuesto de fórmula I-2 como base libre o sal de clorhidrato (1 eq, 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq cuando se utiliza la sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula I-2) y un aldehído o cetona (8 eq) en metanol se calentó a temperatura de reflujo durante 2-6 h. Tras enfriar a 0 °C se añadió cianoborohidruro de sodio (2-3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3-16 h a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida proporciona un compuesto N-alquilo de fórmula I.

Procedimiento general (XVII-b): N-Alquilación reductora

Una mezcla de un compuesto de fórmula I-2 como la base libre (1 eq, 0,1-0,2 M), un aldehído o cetona (2 eq) y ácido acético (2 eq) en 1,2-dicloroetano se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Tras añadir triacetoxiborohidruro de sodio (2,2 eq) la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La inactivación con metanol y N-etildiisopropilamina (2 eq) fue seguida por la concentración de la mezcla *a vacío.* RP-HPLC con agua (ácido fórmico al 0,05%) / metanol como eluyente proporciona un N-alquil derivado de fórmula I.

Procedimiento general (XVIII): N-Metilación reductora

Una mezcla de un compuesto de fórmula I-2 como la base libre (1 eq, 0,1-0,2 M), acetato de sodio (1,1 eq), ácido acético (1,1 eq) y una solución acuosa de formaldehído (36%, 1,4 eq) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 0,5-2 h. Tras enfriar a 0 °C se añadió triacetoxiborohidruro de boro (1,6 eq). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-16 h. La reacción se inactivó por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida proporciona un compuesto de fórmula I-3, un compuesto de fórmula I donde R^1 es metilo.

Ejemplo 1

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con rendimiento del 28 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-Oxazol-2-il-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-Butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 470 ([M+H]+)

Ejemplo 2

trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo con rendimiento cuantitativo a partir del éster *terc*-butílico del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 370 ([M+H]+).

Ejemplo 3

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 % a partir de *trans*-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVI I-a). MS m/e: 384 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 4

Éster *terc*-butílico del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 71% de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4-Metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-Butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 484 ([M+H]+)

Ejemplo 5

trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir del *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 384 ([M+H]+).

Ejemplo 6

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 67 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H 2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 7

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 57 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 484 ([M+H]+)

Ejemplo 8

trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 384 ([M+H]+).

Ejemplo 9

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 10

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 59 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 498 ([M+H]+)

Ejemplo 11

trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 12

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 59 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 412 ([M+H]+).

Ejemplo 13

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 57 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-tiazol-2-il-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 486 ([M+H]+)

Ejemplo 14

trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 386 ([M+H]+).

Ejemplo 15

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 50 % a partir de *trans*-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVI I-a). MS m/e: 400 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 16

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 52 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4-Metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 500 ([M+H]+)

Ejemplo 17

trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 91 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 400 ([M+H]+).

Ejemplo 18

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 55 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexyl]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 414 ([M+H]+).

Ejemplo 19
terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 72 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido: *trans*-4-(2-Metil-tiazol-4-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 500 ([M+H]+)

Ejemplo 20

trans-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 93 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 400 ([M+H]+).

Ejemplo 21

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 67 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 414 ([M+H]+).

Ejemplo 22

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 39 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 484 ([M+H]+)

Ejemplo 23

Clorhidrato del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 384 ([M+H]+).

Ejemplo 24

trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 54 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 25

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 11 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-b). MS m/e: 412 ([M+H]+).

Ejemplo 26

trans-8-cloro-5-isoproil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 69 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y acetona de acuerdo con el procedimiento general (XVII-b). MS m/e: 426 ([M+H]+).

Ejemplo 27

trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 40 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y ciclobutanona de acuerdo con el procedimiento general (XVII-b). MS m/e: 437 ([M+H]+).

Ejemplo 28

trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

Una mezcla de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,130 mmol), carbonato de cesio (84,9 mg, 0,261 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (41,8 mg, 0,195 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 5 ml de acetato de etilo. El combinado de capas orgánicas se concentró *a vacío*, La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (13 mg, 21 %) como un sólido de color crema. MS m/e: 448 ([M+H]+).

Ejemplo 29

trans-8-cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

Una mezcla de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (50 mg, 0,13 mmol), carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol) y 2-bromoetil metil éter (0,025 ml, 0,26 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 5 ml de acetato de etilo. El combinado de capas orgánicas se concentró *a vacío*, La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (17 mg, 29 %) como un sólido de color crema. MS m/e: 442 ([M+H]+).

Ejemplo 30

trans-(2-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etil)-metilamina

Una mezcla de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,130 mmol), carbonato de cesio (170 mg, 0.521 mmol) y clorhidrato de cloruro de 2-metilaminoetil (67,7 mg, 0,521 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 5 ml de acetato de etilo. El combinado de capas orgánicas

se concentró *a vacío*, La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó la sal de hidroformiato del compuesto del título, que se liberó por filtración sobre gel de sílice modificada con aminopropilo (10 g) con metanol (20 ml) como eluyente. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se redisolvió en acetato de etilo, se filtró con lana de algodón y se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título (38 mg, 66%) como un sólido de color crema.
MS *m/e:* 441 ([M+H]+).

Ejemplo 31

trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona

A una solución de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno (50 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en diclorometano (1,3 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,019 ml, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La agitación durante 45 h fue seguida de inactivación con metanol (0,5 ml). La mezcla se concentró *a vacío*. La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (24 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 426 ([M+H]+).

Ejemplo 32

trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxietanona

Una solución de ácido glicólico (11,9 mg, 0,156 mmol) y HATU (59,4 mg, 0,156 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente.
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,130 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,055 ml, 0,31 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (43 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS m/e: 442 ([M+H]+).

Ejemplo 33

Hidroformiato de
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-dimetil-amino-etanona

Una solución de N,N-dimetilglicina (16,1 mg, 0,156 mmol) y HATU (59,4 mg, 0,156 mmol) en N,N-dimetil-formamida (1,0 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente.
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,130 mmol) y N-etil diisopropilamina (0,055 ml, 0,31 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (51 mg, 76 %) como un sólido de color crema. MS m/e: 469 ([M+H]+).

Ejemplo 34

trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azulen o

A una solución de
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno (50 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en diclorometano (1,3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,020 ml, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La agitación durante 45 h fue seguida de inactivación con metanol (0,5 ml). La mezcla se concentró *a vacío*. La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (37 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 462 ([M+H]+).

Ejemplo 35

dimetilamida del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H,2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-sulfónico

A una solución de
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (50 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) en diclorometano (1,3 ml) se añadió cloruro de sulfamoilo (0,028 ml, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La agitación durante 20 h fue seguida de inactivación con metanol (0,5 ml). La mezcla se concentró *a vacío*. La RP-HPLC preparativa con agua (ácido fórmico al 0,05 %) / metanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (42 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 491 ([M+H]+).

Ejemplo 36

terc-butil éster del ácido
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 73 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido7-Fluoro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 468 ([M+H]+)

Ejemplo 37

trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 72 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 368 ([M+H]+).

Ejemplo 38
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 78 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 382 ([M+H]+).

Ejemplo 39

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 58 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5-Dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 498 ([M+H]+)

Ejemplo 40

trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 87 % a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 41

trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 412 ([M+H]+).

Ejemplo 42

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 75 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido
trans-4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 518 ([M+H]+)

Ejemplo 43

trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 418 ([M+H]+).

Ejemplo 44

trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco in 81% con un rendimiento del a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 432 ([M+H]+).

Ejemplo 45

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico .
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con rendimiento del 28 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido
trans-4-(4-Fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 502 ([M+H]+)

Ejemplo 46

trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 402 ([M+H]+).

Ejemplo 47

trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 60 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 416 ([M+H]+).

Ejemplo 48

terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H,2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
y

Ejemplo 49

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H,2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H,2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico y *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento general (XV) tras la separación cromatográfica.
Hidrazida: Hidrazida del ácido: cis/*trans*-4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico Ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
El *terc*-butil éster del ácido se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 39%. MS m/e: 498 ([M+H]+)
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El *terc*-butil éster del ácido se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 39%. MS m/e: 498 ([M+H]+)

Ejemplo 50

Clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 51

cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 34 % a partir de clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexyl]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 412 ([M+H]+).

Ejemplo 52

clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

terc-butil éster del ácido El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 398 ([M+H]+).

Ejemplo 53

trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 68 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 412 ([M+H]+).

Ejemplo 54

trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico *terc*-butil éster del ácido

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con rendimiento del 77 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico
MS m/e: 524 ([M+H]+)

Ejemplo 55

trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 84 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[tf]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 424 ([M+H]+).

Ejemplo 56

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 41 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 438 ([M+H]+).

Ejemplo 57

terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con rendimiento del 75 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *cis*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico
MS m/e: 524 ([M+H]+)

Ejemplo 58

cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 424 ([M+H]+).

Ejemplo 59

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 57 % a partir de *cis*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 438 ([M+H]+).

Ejemplo 60

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 86 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 524 ([M+H]+)

Ejemplo 61

trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 92 % a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazo1-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 424 ([M+H]+).

Ejemplo 62

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 81 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 438 ([M+H]+).

Ejemplo 63

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 23 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 485 ([M+H]+)

Ejemplo 64

trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]ox-adiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 385 ([M+H]+).

Ejemplo 65

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 52 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 399 ([M+H]+).
Ejemplo 66

terc-butil éster del
ácido*trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico *terc*-butil éster del ácido

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 79 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 485 ([M+H]+)

Ejemplo 67

trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno clorhidrato,

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 93 % a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazo1-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 385 ([M+H]+).

Ejemplo 68

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 % a partir de clorhidrato del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazo1-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 399 ([M+H]+).

Ejemplo 69

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con rendimiento del 63 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 501 ([M+H]+)

Ejemplo 70

trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 401 ([M+H]+).

Ejemplo 71

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 415 ([M+H]+).

Ejemplo 72

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 87 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 485 ([M+H]+)

Ejemplo 73

trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno clorhidrato,

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 385 ([M+H]+).

Ejemplo 74

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 399 ([M+H]+).

Ejemplo 75

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 413 ([M+H]+).

Ejemplo 76

trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 13 % a partir de clorhidrato del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y acetona de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 427 ([M+H]+).

Ejemplo 77

trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 27 % a partir de clorhidrato del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y ciclobutanona de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 439 ([M+H]+)

Ejemplo 78

trans-8-cloro-5-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y ciclopentanona de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 453 ([M+H]+).

Ejemplo 79

trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraa-za-benzo[*e*]azuleno

A una mezcla de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (0,100 g, 0,237 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (0,122 ml, 0,712 mmol) en diclorometano (2,4 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,061 g, 0,29 mmol). Tras agitar durante 16 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M (50 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con una porción de 50 ml de acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/2-propanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,031 g, 33 %) en forma de un sólido incoloro. MS m/e: 449 ([M+H]+).

Ejemplo 80

trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5il}-etanona

A una solución de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (0,10 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,70 ml, 0,50 mmol) en diclorometano (4,8 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,019 ml, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 h la mezcla de reacción se concentró *a vacío.* La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/2-propanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,003 g, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 427 ([M+H]+).

Ejemplo 81

trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

A una solución de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno (0,100 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,70 ml, 0,50 mmol) en diclorometano (4,8 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,020 ml, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 h la mezcla de reacción se concentró *a vacío.* La cromatografía ultrarrápida con n-heptano/2-propanol como eluyente proporcionó el compuesto del título (0,053 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e: 463 ([M+H]+).

Ejemplo 82

terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 61 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *cis*-4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 485 ([M+H]+)

Ejemplo 83

Clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo-[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 385 ([M+H]+).

Ejemplo 84

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 75 % a partir de clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 399 ([M+H]+).

Ejemplo 85

terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico y

Ejemplo 86

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico

terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico y *terc*-butil éster del ácido*trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento general (XV) tras la separación cromatográfica.
Hidrazida: Hidrazida del ácido: cis/*trans*-4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico El *terc*-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico se obtuvo como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 21%. MS m/e: 499 ([M+H]+)
El *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno-5-carboxílico *terc*- se obtuvo como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 28 %. MS m/e: 499 ([M+H]+)

Ejemplo 87

Clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir del *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 399 ([M+H]+).

Ejemplo 88

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 413 ([M+H]+)

Ejemplo 89

Clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir del *terc*-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]ox-adiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 399 ([M+H]+).

Ejemplo 90

cis-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 82 % a partir de clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 413 ([M+H]+).

Ejemplo 91

terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico
y

Ejemplo 92

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico

terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico y *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento general (XV) tras la separación cromatográfica.
Hidrazida: Hidrazida del ácido: cis/*trans*-4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico El *terc*-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 16 %. MS m/e: 499 ([M+H]+)
El *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b -tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílido se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 19%. MS m/e: 499 ([M+H]+)

Ejemplo 93

Clorhidrato de
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopro-pil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílic o de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 413 ([M+H]+).

Ejemplo 94

trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azule no

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 94 % a partir de clorhidrato de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazo1-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 427 ([M+H]+).

Ejemplo 95

Clorhidrato de
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir de *terc*-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]ox-adiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-a). MS m/e: 413 ([M+H]+)

Ejemplo 96

cis-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraaza-benzo[*e*]azulen o

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 74 % a partir de clorhidrato de *cis*-8-cloro-1-[4-(5-isoporpil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 427 ([M+H]+).

Ejemplo 97

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno

a) *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 33% como un sólido de color crema, que estaba contaminado con aproximadamente un 25 % de *trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo[e]azuleno, usando sucesivamente los Procedimientos generales (XV) y (XVI-a).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5-Metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 401 ([M+H]+)

b) *trans*-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 30 % como un sólido de color blanco, que estaba contaminado con un 25 % de *trans*-8-cloro5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo[e]azuleno, a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-a). MS m/e: 415 ([M+H]+)

Ejemplo 98

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 27 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido: *trans*-4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 518 ([M+H]+)

Ejemplo 99

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 % a partir del *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,1Ob-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 410 ([M+H]+).

Ejemplo 100

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5, 10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 57 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-b). MS m/e: 432 ([M+H]+).

Ejemplo 101

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 58 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido: *trans*-4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 534 ([M+H]+)
Ejemplo 102

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 86 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 434 ([M+H]+).

Ejemplo 103

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general (XVII-b). MS m/e: 448 ([M+H]+).

Ejemplo 104

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]-azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 49 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido cis/*trans*-4-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxílico (1:7.5)
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 514,5 ([M+H]+)

Ejemplo 105

trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 93 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 414 ([M+H]+).
Ejemplo 106

trans-8-cloro-1-[4-(4.5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3.5.10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 45 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(4.5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno de acuerdo con el procedimiento general (XVIII). MS m/e: 428 ([M+H]+).

Ejemplo 107

trans-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3.5.10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

a) Éster *terc*-butílico del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3.5.10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón con una pureza del 85 % con un rendimiento del 13 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1.2,3.5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepine-4-carboxílico 510 ($[M+H]^+$)

b) *trans*-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3.5.10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón con una pureza del 85 % con un rendimiento del 98 % de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b) MS m/e: 415 ([M+H]+)

c) *trans*-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3.5.10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con una pureza del 90 % y un rendimiento del 76 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3.5.10b-tetraazabenzo[e]azuleno de acuerdo con el procedimiento general (XVIII). MS m/e: 424 ([M+H]+)

Ejemplo 108

terc-butil éster del ácido *trans*-1-[4-(4.5-Bis-hidroximetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3.5.10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 11 % como un sólido de color crema de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(4.5-Bis-hidroximetil-isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-thioxo-1.2,3.5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepine-4-carboxílico
MS m/e: 530 ([M+H]+)

Ejemplo 109

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3.5.10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 47 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido : *trans*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1.2,3.5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepine-4-carboxílico 469 ([M+H]+)

Ejemplo 110

trans-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 81 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 369 ([M+H]+)

Ejemplo 111

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 86 % a partir de *trans*-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno de acuerdo con el procedimiento general (XVIII). MS m/e: 383 ([M+H]+)

Ejemplo 112

terc-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 67 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *cis*-4-pirazol-1-il-ciclohexanocarboxílico Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 469 ([M+H]+)

Ejemplo 113

cis-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 89 % a partir de *terc*-butil éster del ácido *cis*-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 369 ([M+H]+)

Ejemplo 114

cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 87 % a partir de *cis*-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno de acuerdo con el procedimiento general (XVIII). MS m/e: 383 ([M+H]+)

Ejemplo 115

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con un rendimiento del 52 % de acuerdo con el procedimiento general (XV). Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 497 ([M+H]+)

Ejemplo 116

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir del *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 397 ([M+H]+)

Ejemplo 117

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 90 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno de acuerdo con el procedimiento general (XVIII). MS m/e: 411 ([M+H]+)

Ejemplo 118

terc-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con rendimiento del 45 % de acuerdo con el procedimiento general (XV).
Hidrazida: Hidrazida del ácido *trans*-4-(3,4,5-Trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: *terc*-butil éster del ácido 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico MS m/e: 511 ([M+H]+)

Ejemplo 119

trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo a partir del *terc*-butil éster del ácido *trans*-8-cloro-1-[4-(3,4,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo [e]azuleno-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general (XVI-b). MS m/e: 411 ([M+H]+)

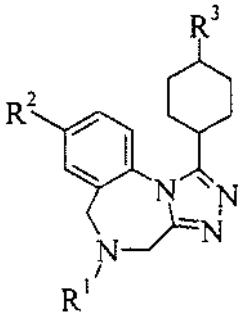
Ejemplo 120

trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 % a partir de *trans*-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno de acuerdo con el procedimiento general (XVIII). MS m/e: 425 ($[M+H]^+$)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



I

en la que

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,
ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},
iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},
iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},
v) -C(O)O-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6}-;
vi) cicloalquilo, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},
vii) -$S(O)_2$-$(CH_2)_q$-NR^iR^{ii}, donde

q es 0 o 1,
cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^i y R^{ii} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},

viii) -$(CH_2)_r$-$NR^{iii}R^{iv}$, donde

r es 1, 2 o 3,
cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^{iii} y R^{iv} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}, y

ix) -$C(O)(CH_2)_s$-NR^vR^{vi}, donde

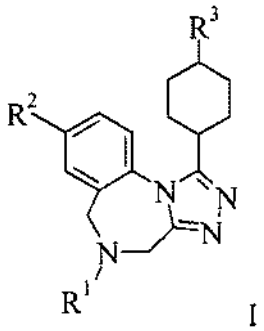
s es 1, 2 o 3,
cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^v y R^{vi} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}-;

R^2 es halógeno;
R^3 es un heteroarilo de 5 miembros, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halogenoalquilo -C_{1-6}- e hidroxialquilo-C_{1-6}, donde

n = 1, 2 o 3;
y dos R* adyacentes entre sí pueden formar un anillo que comprende 4, 5, 6 o 7 C;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,



I

en la que

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,
ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},
iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},
iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6},
v) -C(O)O-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- esta no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6}-;
vi) cicloalquilo, no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},
viii) -$S(O)_2$-$(CH_2)_q$-NR^iR^{ii}, donde

q es 0 o 1,
cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^i y R^{ii} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6},

viii) -$(CH_2)_r$-$NR^{iii}R^{iv}$, donde r es 1, 2 o 3,
cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^{iii} y R^{iv} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}, y

ix) -$C(O)(CH_2)_s$-NR^vR^{vi}, donde

s es 1, 2 o 3,
cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, o R^v y R^{vi} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}- o alcoxi C_{1-6}-;

R^2 es halógeno;
R^3 es un heteroarilo de 5 miembros, no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}- y halogenoalquilo C_{1-6}, donde

n= 1-2;
y dos R* adyacentes entre sí pueden formar un anillo que comprende 4, 5, 6 o 7 C;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,
ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 2 sustituyentes seleccionados individualmente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-6},
iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido,
iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido o sustituido por de 1 a 2 OH,
v) -C(O)O-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido;
vi) cicloalquilo no sustituido, ,
vii) -$S(O)_2$-$(CH_2)_q$-NR^iR^{ii}, donde q es 0 y
cada R^i y R^{ii} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6},
viii) -$(CH_2)_r$-$NR^{iii}R^{iv}$, donde r es 2, y
cada R^{iii} y R^{iv} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}, y
ix) -C(O)$(CH_2)_s$-NR^vR^{vi}, donde s es 1, y
cada R^v y R^{vi} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6}.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) H,
ii) -alquilo C_{1-6}, no sustituido o sustituido por de 1 a 2 halógenos,
iii) -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},
iv) -C(O)-alquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}- está no sustituido o sustituido por de 1 a 2 OH, y
v) cicloalquilo no sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, 2,2-difluoro-etilo, ciclobutilo, acetilo y metanosulfonilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^2 es cloro.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) [1,2,4]oxadiazolilo,
ii) [1,3,4]oxadiazolilo,
iii) oxazolilo,
iv) tiazolilo,
v) [1,2,4]tiadiazolilo,
vi) isoxazolilo, y
vii) 1H-pirazolilo;
cada uno no sustituido o sustituido por $(R^*)_n$, cada R* se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6}, donde n = 1, 2 o 3, o dos R* adyacentes entre sí forman con los átomos a los que están unidos un anillo que comprende 6 C.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 2-metil-tiazol-4-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, 4-cloro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-oxazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo y 5-metil-oxazol-2-ilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 5-etil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-oxazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 4-cloro-5-metil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-isoxazol-3-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo y 4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-ilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, seleccionado entre el grupo que consiste en
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico

cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azulen o,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-(2-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5il}-etil)-metil-amina,
terc-butil éster del ácido
trans-1-[4-(4,5-Bis-hidroximetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílic o
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxi-etanona,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2dimetilamino-eta nona,
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboílico
trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del
ácido*trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílic o
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-car boxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azul eno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[tf]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-car boxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[tf]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*jazul eno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno
,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo
[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azule
no,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
dimetilamida del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-sulfónico,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[
e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihy-dro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[e]az
uleno,
trans-8-cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexyl]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen
o,

trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazol-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-Fluoro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno, y
trans-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, seleccionado entre el grupo que consiste en:
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-oxazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
rans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-tiazol-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-cloro-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-ethanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,
10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[e]az
uleno,
trans-8-cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[e]azule
no,
trans-(2-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5il}-etil)-metil-amina
,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxi-etanon
a,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-2dimetilamino-e
tanona,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
dimetilamida del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H,2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-sulfónico,
terc-butil éster del ácido
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-Fluoro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-Fluoro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno
,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azule
no,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[tf]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-c
arboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[tf]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[*e*]az
uleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenz
o[e]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-car
boxílico
cis-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraaza-benzo[*e*]azul
eno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[
e]azuleno,

terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido*trans*-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,110b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1 ,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclopentil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-etanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10btetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
cis-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
terc-butil éster del ácido
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
terc-butil éster del ácido
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno-5-carboxílico
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-[4-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno, y
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, seleccionado entre el grupo que consiste en:

trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-1-[4-(5-etil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H 2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno * HCl,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e] azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H 2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H 2,3,5,10b-tetraazabenzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*e*]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5, 10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-1-{8-cloro-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen-5-il}-ethanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno, y
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(5-metil-isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azuleno.

13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, secreción inadecuada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, y conducta agresiva.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.