

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 953**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2011 E 11714564 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2560975**

54 Título: **Heteroaril-ciclohexil-tetraazabenz[e]azulenos como antagonistas del receptor V1a de la vasopresina**

30 Prioridad:

21.04.2010 EP 10160643

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

13.08.2015

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 2 542 953 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-tetraazabenz[e]azulenos como antagonistas del receptor V1a de la vasopresina

5 Antecedentes de la invención

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos que se produce principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo. En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula la vasoconstricción, glucogenólisis y antidiuresis.

10 Se conocen tres receptores de la vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la proteína G. El receptor de la V1a se expresa en el cerebro, el hígado, la musculatura lisa vascular, el pulmón, el útero y los testículos, el receptor de la V1b o de la V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria, el receptor de la V2 se expresa en el riñón, lugar donde regular la reabsorción de agua y media los efectos antidiuréticos de la vasopresina (Robben y col., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 291, F257-70, 2006, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"). Los compuestos que tienen actividad sobre el receptor de la V2 pueden provocar, por tanto, efectos secundarios en la homeostasis sanguínea.

20 El receptor de la oxitocina guarda relación con el grupo de receptores de vasopresina y media en los efectos de la neurohormona oxitocina en el cerebro y en la periferia. Se cree que la oxitocina tiene efectos ansiolíticos centrales (Neumann, J. Neuroendocrinol. 20, 858-65, 2008, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"). El antagonismo del receptor central de oxitocina podría conducir, pues, a efectos ansiogénicos, que se consideran efectos secundarios no deseados.

25 En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulator y su efecto se eleva en la amígdala durante el estrés (Ebner y col., Eur. J. Neurosci. 15, 384-8, 2002, "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 disparar una depresión y ansiedad importantes (Kendler y col., Arch. Gen. Psychiatry 60, 789-96, 2003, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety") y que los dos tienen una co-morbilidad muy elevada, en la que la ansiedad suele preceder a una depresión importante (Regier y col., Br. J. Psychiatry, supl. 24-8, 1998, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"). El receptor de la V1a se expresa ampliamente en el cerebro y en particular en las zonas de limbo, tales como la amígdala, el septo lateral o el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. Es cierto que los ratones "knock-out" de la V1a presentan una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo plus-maze, de campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky y col., Neuropsychopharmacology 29, 483-93, 2004, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"). La regulación decreciente del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo produce también una reducción del comportamiento ansioso (Landgraf y col., Regul. Pept. 59, 229-39, 1995, "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats"). La vasopresina o el receptor de la V1a intervienen también en otros trastornos neuropsicológicos: los estudios genéticos recientes han asociado el polimorfismo de secuencia del promotor del receptor de la V1a humana con los trastornos del espectro autista (Yirmiya y col., 11, 488-94, 2006, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"), se ha constatado que la administración intranasal de la vasopresina influye en la agresión de machos humanos (Thompson y col., Psychoneuroendocrinology 29, 35-48, 2004, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication") y se ha comprobado que los niveles de vasopresina son elevados en pacientes esquizofrénicos (Raskind y col., Biol. Psychiatry 22, 453-62, 1987, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients") y en pacientes que sufren un trastorno obsesivo-compulsivo (Altemus y col., Arch. Gen. Psychiatry 49, 9-20, 1992, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder").

55 El receptor de la V1a media también en los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro regulando desde una posición central la presión sanguínea y las pulsaciones del corazón en el núcleo del tracto solitario (Michelini y Morris, Ann. N. Y. Acad. Sci. 897, 198-211, 1999, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise"). En la periferia, este receptor induce la contracción de la musculatura lisa vascular y la inhibición crónica del receptor de la V1a mejora los parámetros hemodinámicos en las ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven y col., Eur. J. Pharmacol. 449, 135-41, 2002, "Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats"). Por consiguiente, se espera que sean ventajosos los antagonistas de la V1a, que tienen una mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica.

65 Se ha demostrado en un estudio clínico que un antagonista del receptor de la vasopresina V1a es eficaz para reducir la dismenorrea (Brouard y col., Bjog. 107, 614-9, 2000, "Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea"). Los antagonistas del receptor de la V1a se han empleado también

para el tratamiento de la disfunción sexual femenina (Aughton y col., Br. J. Pharmacol. doi:10.1038/bjp.2008.253, 2008, "Pharmacological profiling of neuropeptides on rabbit vaginal wall and vaginal artery smooth muscle in vitro"). En un estudio reciente se ha sugerido que los receptores de la V1a desempeñan un papel terapéutico tanto en la disfunción eréctil como en la eyaculación precoz (Gupta y col., Br. J. Pharmacol. 155, 118-26, 2008, "Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V(1A) receptors and not oxytocin receptors").

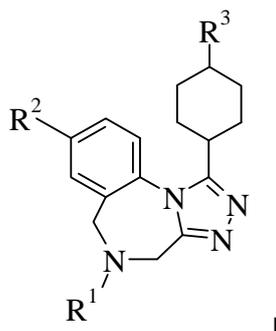
Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a heteroaril-ciclo-hexil-tetraazabenz[e]azulenos, que actúan como moduladores del receptor de V1a y en particular como antagonistas del receptor de V1a, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y heteroaril-ciclohexil-tetraazabenz[e]azulenos para su utilización como medicamentos.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I útiles para actuar a nivel periférico y central en estados patológicos de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada 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 la fórmula I



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados aquí descritos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos que actúan como moduladores de receptor de la V1a y en particular como antagonistas de receptor de la V1a. Otro objeto de la invención consiste en proporcionar inhibidores selectivos del receptor de la V1a, porque se espera que la selectividad aporte un potencial bajo de provocar efectos secundarios no deseados, producidos fuera de la diana, como los que ya se han mencionado antes.

Estos antagonistas de la V1a son útiles como agentes terapéuticos que actúan a nivel periférico y central en estados patológicos tales como la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo. Las indicaciones relativas a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

La actividad sobre la V1a puede detectarse del modo descrito en la sección experimental.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados para la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo que es lineal o ramificado, que tiene una ramificación simple o múltiple, dicho grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (iso-butilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (tert-butilo) y similares. Los grupos alquilo especiales son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Son más especiales el metilo, etilo e isopropilo.

- El término “alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo C₁₋₆ ya definido antes, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares. Los grupos alcoxi especiales son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. El más preferido es el metoxi.
- 5 El término “anillo heteroarilo de 6 eslabones”, solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo aromático monocíclico, que contiene un solo anillo de 6 eslabones y contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, elegidos con independencia entre O, S y N. Los anillos individuales preferidos de 6 eslabones tienen 1 ó 2 N. Los ejemplos incluyen al piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo y similares. Los anillos individuales preferidos de 6 eslabones son el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Los anillos “heteroarilo de 6 eslabones” específicos están unidos a través de un átomo de carbono al resto ciclohexilo. Los ejemplos son el
- 10 piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-2-ilo y piridazin-3-ilo. El término “cicloalquilo” indica un anillo carbonado de 3 a 8 eslabones, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Son especialmente preferidos los grupos cicloalquilo que tienen 3, 4, 5 ó 6 eslabones en el anillo carbonado. Es específico el ciclobutilo.
- 15 El término “heterociclilo” indica un anillo heterocíclico de 3 a 7 eslabones, que contiene por lo menos un heteroátomo, por ejemplo N, O o S, el número de átomos de N es de 0, 1, 2 ó 3 y el número de átomos de O y S es en cada caso de 0, 1 ó 2. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen al pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirilo, azetidino, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo y similares.
- 20 El término “ciano” indica un grupo -CN. El término “hidroxi” indica un grupo -OH. El término “oxo” indica un grupo -O-.
- El término “Boc” indica un grupo -C(O)OC(CH₃)₃. El término “S(O)₂-alquilo C₁₋₆” indica un “alquilo C₁₋₆” ya definido antes, unido mediante un grupo -S(O)₂-.
- 25 El término “C(O)-alquilo C₁₋₆” indica un “alquilo C₁₋₆” ya definido antes, unido mediante un grupo -C(=O)-. El término “C(O)O-alquilo C₁₋₆” indica un “alquilo C₁₋₆” ya definido antes, unido mediante un grupo -C(=O)O-.
- El término “halógeno”, solo o en combinación con otros grupos, indica un cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) o bromo (Br). Los halógenos específicos son el F y el Cl, en especial el Cl.
- 30 El término “halógeno-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más halógenos, con preferencia por flúor (es decir, fluor-alquilo C₁₋₆), por ejemplo los grupos siguientes: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CHF₂CF₂ y similares. Es especial el CF₃.
- El término “hidroxi-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más hidroxilo, por ejemplo los grupos siguientes: -CH₂OH, -CH₂CH₂OH y similares. Es especial el -CH₂CH₂OH.
- 35 El término “halógeno-alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alcoxi C₁₋₆ ya definido antes, sustituido por uno o varios halógenos, ya definidos antes, en especial el F (es decir, fluor-alcoxi C₁₋₆), por ejemplo el grupo siguientes: CF₃-CH₂-O-.
- 40 El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica las sales idóneas para el contacto con los tejidos de humanos y de animales sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas ni otros perjuicios similares. Los ejemplos de sales apropiadas de ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero sin limitarse a ellas, las sales del 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 p-tolueno-sulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Son especiales el ácido clorhídrico y el ácido fórmico. Las “sales farmacéuticamente aceptables” específicas son el monohidrato, el diclorhidrato y el formiato.
- 45 Los términos “vehículo farmacéuticamente aceptable” y “sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable” indican los vehículos y sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes o excipientes, que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.
- 50 El término “composición farmacéutica” abarca un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Abarca en especial un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que contiene ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación, formación de complejos o de agregados de dos o más ingredientes o de la disociación de dos o más ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de dos o más ingredientes.
- 55 El término “inhibidor” indica un compuesto que compite con, reduce o impide la unión de un ligando concreto con un receptor particular o que reduce o impide la inhibición de una función de una proteína concreta.
- 60 El término “concentración inhibidora semimáxima” (IC₅₀) indica la concentración de un compuesto concreto que se requiere para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico “in vitro”. Los valores IC₅₀ pueden convertirse en valores logarítmicos pIC₅₀ (-log IC₅₀), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta. El valor IC₅₀ no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, es decir, de las concentraciones empleadas. El valor IC₅₀ puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) empleando la ecuación de Cheng-Prussoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). El término “constante de inhibición” (K_i) indica la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor concreto sobre un receptor. Se mide realizando ensayos de inhibición de fijación y es igual a la concentración, en la que un inhibidor concreto ocuparía el 50 % del receptor si no estuviera presente ningún ligando competidor (es decir, radioligando). Los valores K_i pueden convertirse en valores logarítmicos pK_i (-log K_i), en este caso los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta.
- 65 El término “definido aquí” o “descrito aquí” referido a una variable incorpora por referencia la definición más amplia de la variable y también las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera.

- Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar” referidos a una reacción química indican la adición o el mezclado de dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se da por supuesto que la reacción, que produce el producto indicado y/o deseado, no necesariamente lo produce directamente por la combinación de los dos reactivos que se emplean inicialmente, es decir, pueden haber uno o más compuestos intermedios que se tienen que producir en la mezcla, después de los cuales tiene lugar finalmente la formación del producto indicado y/o deseado.
- El término “aromático” indica la idea convencional de aromaticidad definida en la bibliografía técnica, en especial en el manual IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª edición, A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
- El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” indica cualquier ingrediente que no tenga actividad terapéutica y que sea no tóxico, por ejemplo un desintegrante, ligante, carga de relleno, disolvente, tampón, agente tónico, estabilizador, antioxidante, tensioactivo o lubricante, que se emplean para formular los productos farmacéuticos.
- “Cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

En la siguiente tabla se recoge una enumeración de abreviaturas empleadas en este documento.

Tabla 1 abreviaturas

(BOC) ₂ O	pirocarbonato de di-tert-butilo
(COCl) ₂	(di)cloruro de oxalilo
AcOH	ácido acético
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
((CH ₃) ₃ CCO) ₂ O	anhídrido trimetilacético
CuCl	cloruro de cobre (I)
DMF	dimetilformamida
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
(dppf)/PdCl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro-paladio (II)
EDTA	etilenodiaminotetraacetato
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	fluorhidrato de piridina
H ₂ O	agua
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
KHF ₂	bifluoruro potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
reactivo de Lawesson	2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro
MeOH	metanol
EM	espectroscopía de masas
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaNO ₂	nitrito sódico
NaOEt	etóxido sódico
NaOH	hidróxido sódico
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
PdCl ₂	dicloruro de paladio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(PPh) ₃	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PtO ₂	óxido de platino
(PPh) ₃	trifenilfosfina
RNA	ácido ribonucleico
RT, t.amb.	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa
SOCl ₂	cloruro de tionilo
t-BuOK	tert-butóxido potásico
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroximetil)-aminometano

ZnBr₂

bromuro de cinc

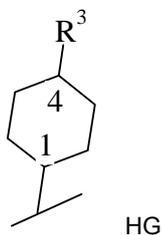
La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos mencionados previamente.

5 La presente invención se describe con referencia a sus formas específicas de ejecución, pero se da por supuesto para los expertos que se pueden introducir cambios y se pueden sustituir elementos por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden introducirse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, un planteamiento de cuestión, un proceso, un paso o varios pasos de un proceso concretos, al espíritu y alcance objetivos de la presente invención. Se da por supuesto que dichas modificaciones están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las formas de ejecución individuales pueden combinarse entre sí.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las mezclas de los mismos. Podrán estar presentes centros asimétricos adicionales, en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes existentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá con independencia dos isómeros ópticos y se da por supuesto que todos los isómeros ópticos y todos los diastereómeros posibles de las mezclas y de los compuestos puros o parcialmente purificados están también incluidos dentro de esta invención. La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden realizarse por métodos ya conocidos de la técnica modificando de forma adecuada la metodología aquí descrita. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos, que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la condensación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereómeros, y posterior separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, como son la cristalización fraccionada o la cromatografía.

30

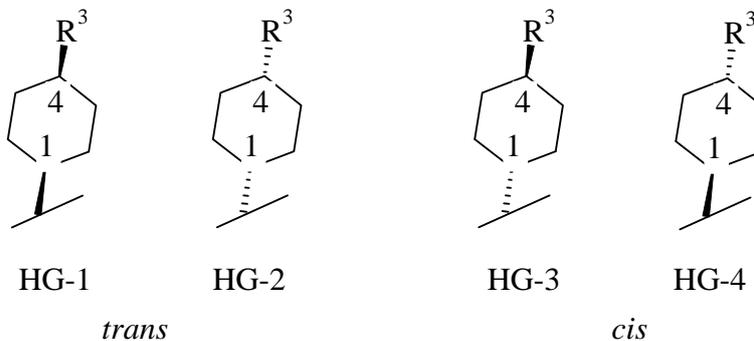
Esto se aplica en particular al grupo de cabeza (HG) heteroarilo de los compuestos de la fórmula I, a saber:



HG

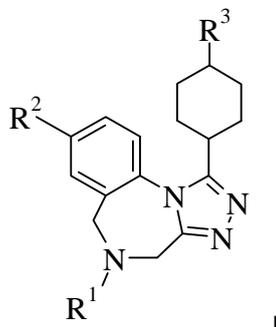
35 en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R³ podría contener además átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

40 En particular, estos grupos de cabeza HG son:



Se da por supuesto además que todas las formas de ejecución de la invención aquí descritas pueden combinarse entre sí.

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

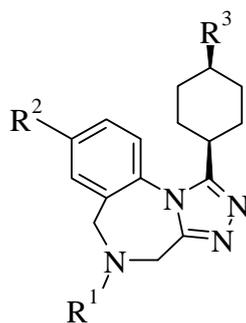


5

en la que
R¹ se elige entre el grupo formado por:

- 10 i) H,
ii) -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
15 iv) -C(O)-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
v) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆;
vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
20 vii) S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en el que
q es el número 0 ó 1,
Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱ y Rⁱⁱ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,
25 viii) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que
r es el número 1, 2 ó 3,
Rⁱⁱⁱ y R^{iv} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱⁱⁱ y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, y
30 ix) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que
s es el número 1, 2 ó 3,
R^v y R^{vi} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
40 R² es halógeno; y
R³ es un anillo heteroarilo de 6 eslabones, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;
45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula Ia,



Ia

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados aquí definidos.

5

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por:

- 10 i) H,
 ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C_{1-6} ,
 iii) $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir,
 iv) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 OH,
 v) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir;
 15 vi) cicloalquilo sin sustituir,
 vii) $S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, en el que q es el número 0,
 R^i y R^{ii} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} ,
 viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en el que r es el número 2,
 R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , y
 20 ix) $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, en el que s es el número 1,
 R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por

- 25 i) H,
 ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C_{1-6} , y
 iii) cicloalquilo sin sustituir.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por H, metilo, etilo, isopropilo, 2,2-difluor-etilo, 2-metoxi-etilo y ciclobutilo.

- 30 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por Boc, H, metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, 2,2-difluoretilo, 2-metoxietilo, 2-metilaminoetilo, 1-oxo-etilo, 1-oxo-2-hidroxi-etilo, 1-oxo-2-dimetilamino-etilo, metilsulfonilo y N,N-dimetilsulfonamidilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es Boc.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es H.

- 35 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es -alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es metilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es isopropilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es cicloalquilo.

- 40 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es ciclobutilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es -alquilo C_{1-6} , sustituido por 2 halógenos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 2,2-difluoretilo.

- 45 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es -alquilo C_{1-6} , sustituido por alcoxi C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 2-metoxietilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en la que r es el número 2, y R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

- 50 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 2-metilamino-etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 OH.

- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es 1-oxo-etilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es 1-oxo-2-hidroxi-etilo.
- 5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en la que s es el número 1, y R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es 1-oxo-2-dimetil-amino-etilo.
- 10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es S(O)₂-alquilo C₁₋₆.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es metilsulfonilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en la que q es el número 0, y Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆.
- 15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es N,N-dimetil-sulfonamido.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R² es cloro.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R² es flúor.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ se elige entre el grupo formado por
- 20 i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,
- ii) pirazinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C₁₋₆,
- iii) piridazinilo sin sustituir y
- iv) pirimidinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C₁₋₆.
- 25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es
- i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alquilo C₁₋₆, o
- ii) pirazinilo sin sustituir.
- 30 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.
- 35 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridin-2-ilo.
- 40 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-metil-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-etil-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-isopropil-piridin-2-ilo.
- 45 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-metoxi-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3-cloro-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-cloro-piridin-2-ilo.
- 50 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-fluor-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 5-fluor-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 4-cloro-piridin-2-ilo.
- 55 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3-fluor-piridin-2-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3,5-difluor-piridin-2-ilo.
- 60 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridin-3-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 2-cloro-piridin-3-ilo.
- Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es pirazinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C₁₋₆.
- 65 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-metil-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es -metil-pirazin-2-ilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridazinilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridazin-3-ilo

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es pirimidinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es pirimidin-2-ilo.

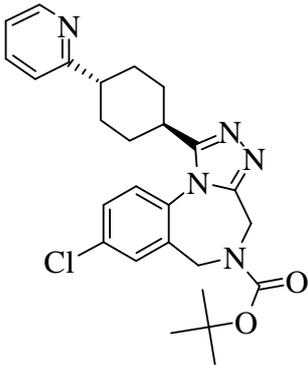
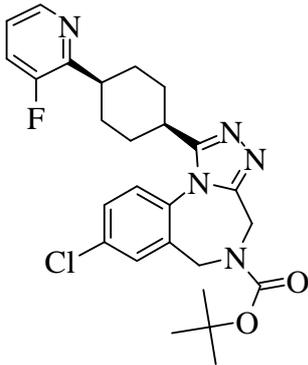
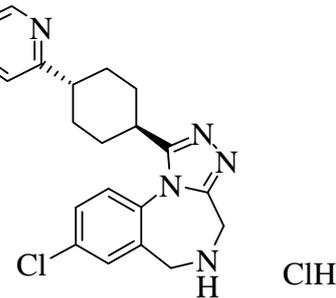
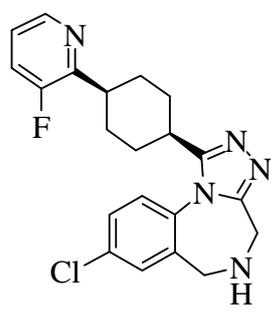
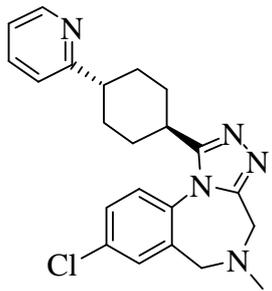
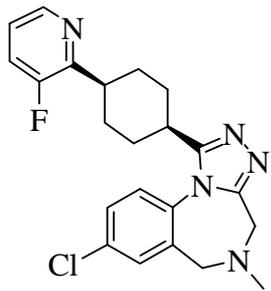
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo.

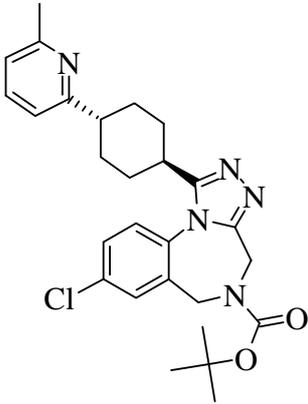
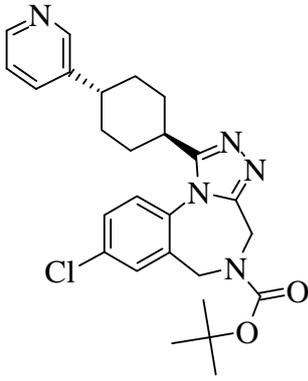
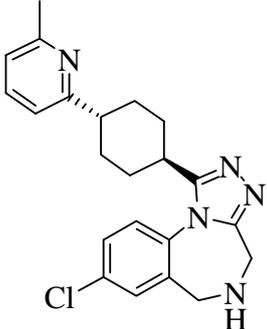
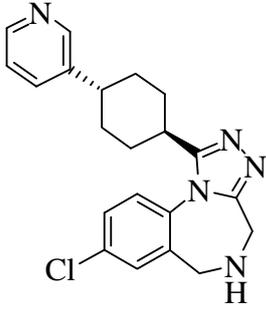
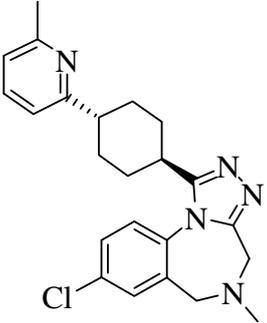
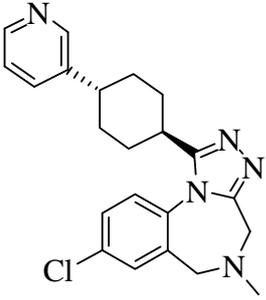
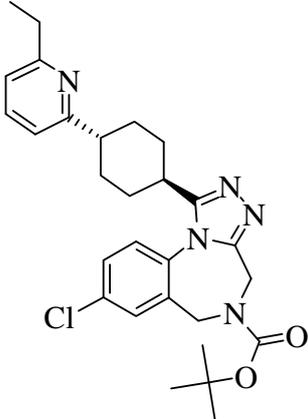
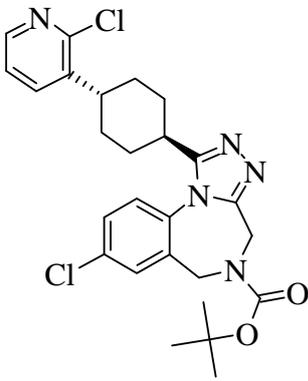
15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 2-metil-pirimidin-4-ilo.

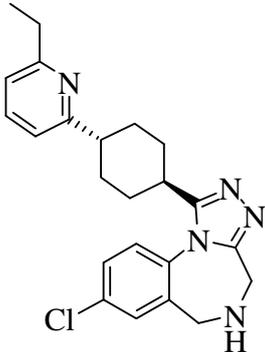
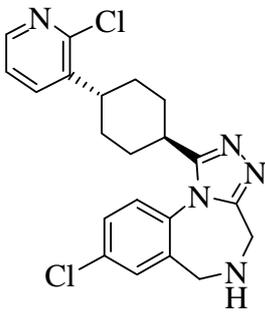
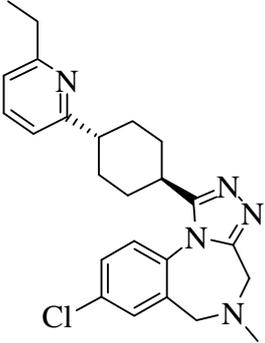
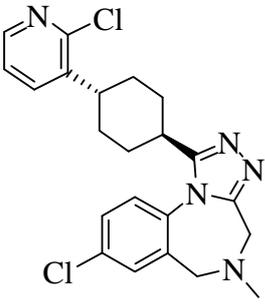
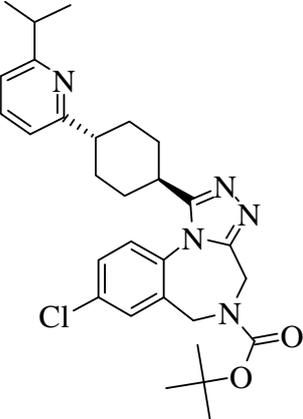
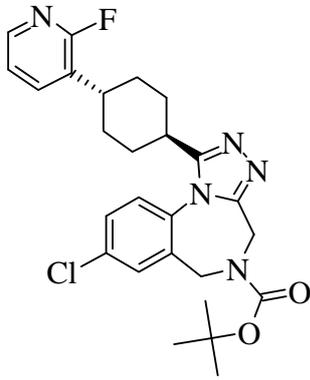
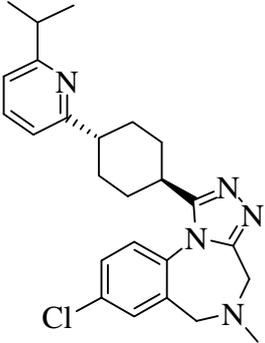
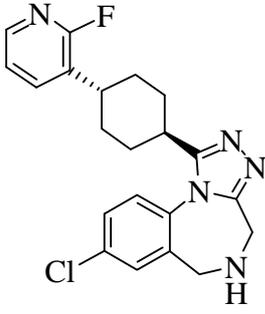
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-etil-piridin-2-ilo, 6-isopropil-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 6-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 4-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-fluor-piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo, 2-metil-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo y piridazin-3-ilo.

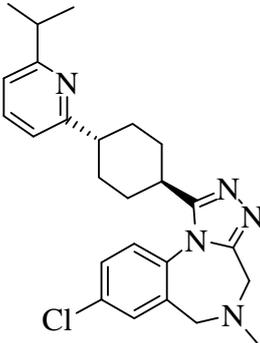
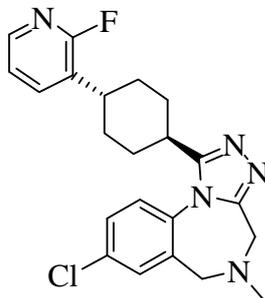
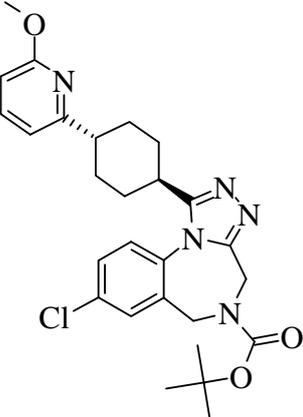
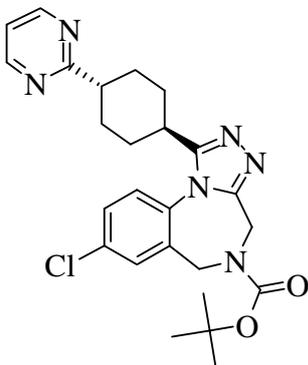
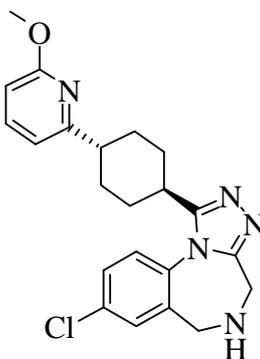
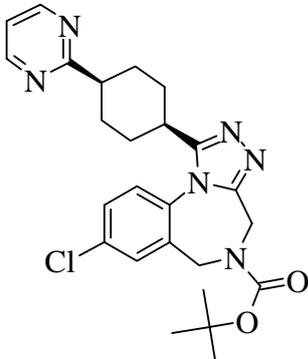
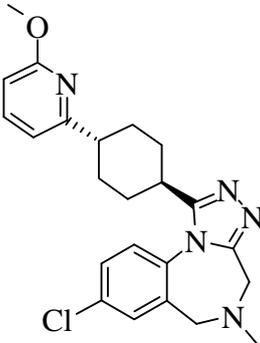
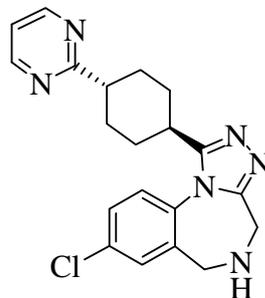
20

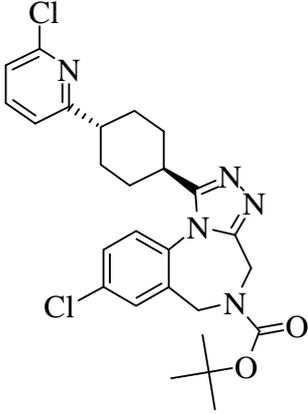
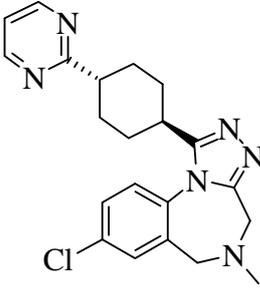
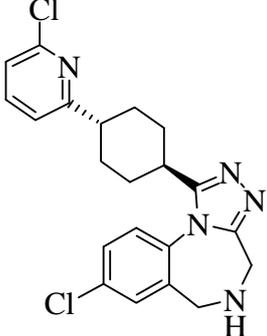
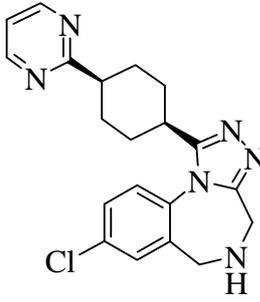
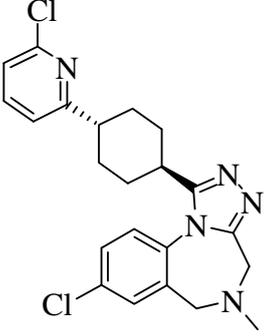
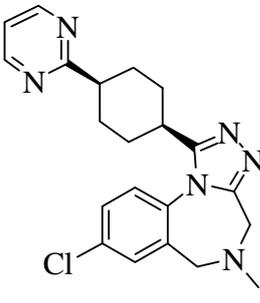
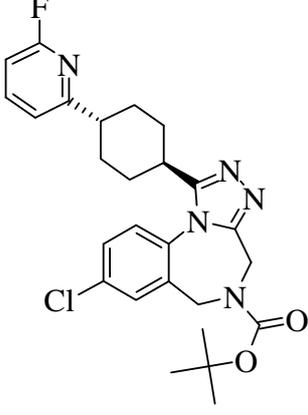
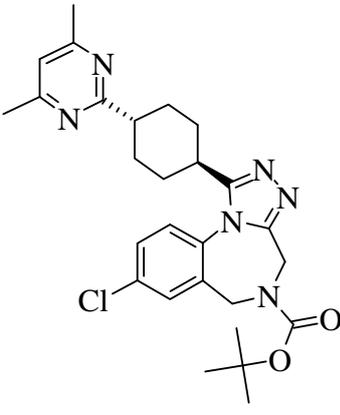
En la parte experimental se describen compuestos de la invención que se recogen en la tabla siguiente.

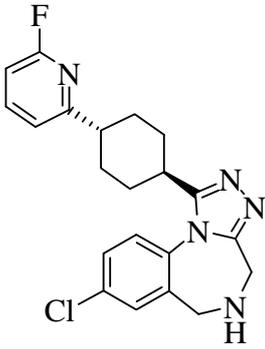
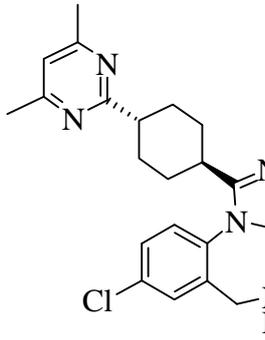
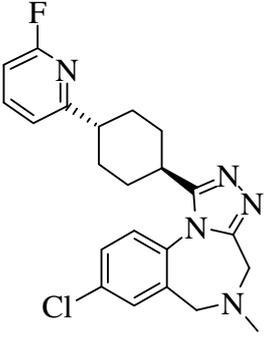
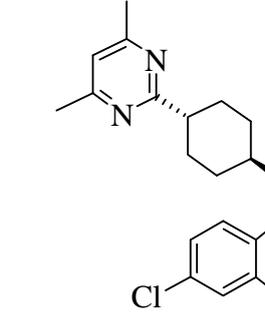
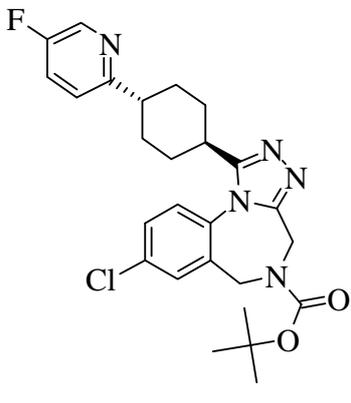
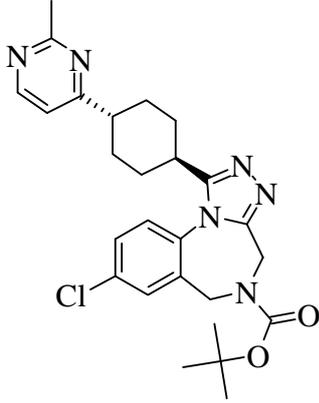
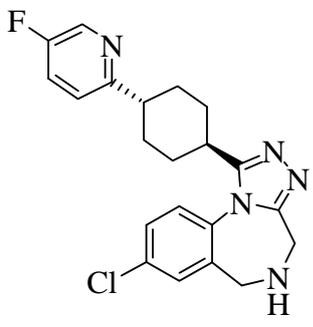
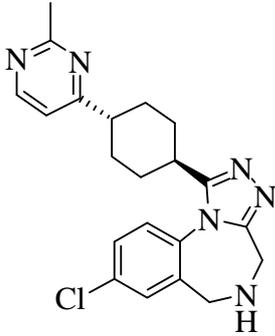
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
1		45	
2	<p style="text-align: center;">ClH</p>  <p style="text-align: right;">ClH</p>	46	
3		47	

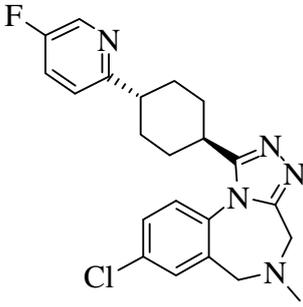
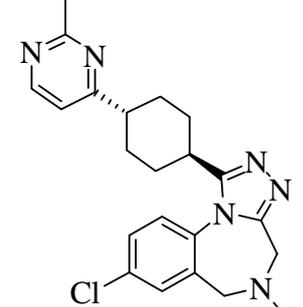
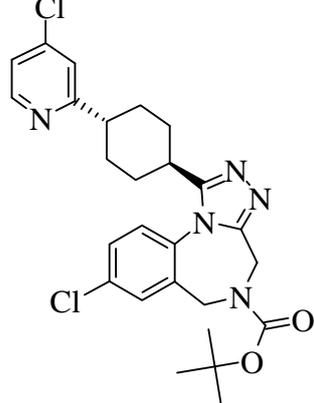
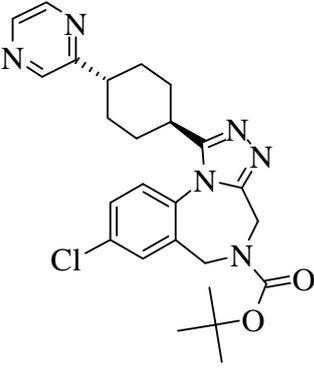
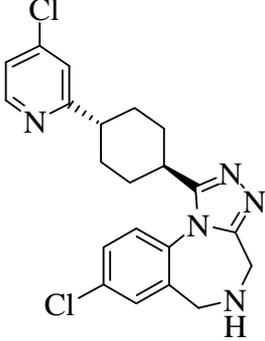
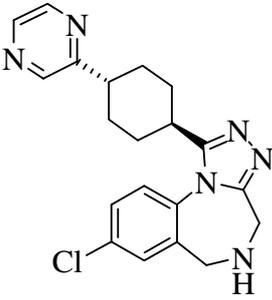
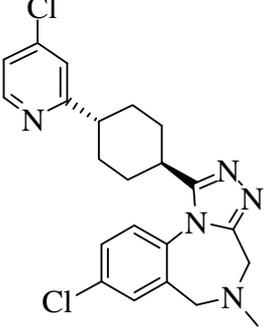
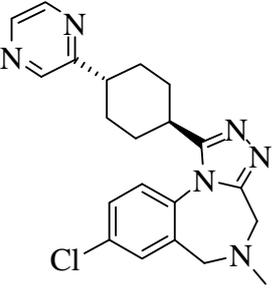
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
4		48	
5		49	
6		50	
7		51	

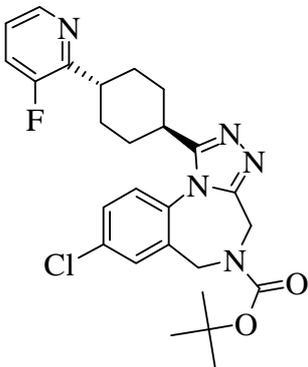
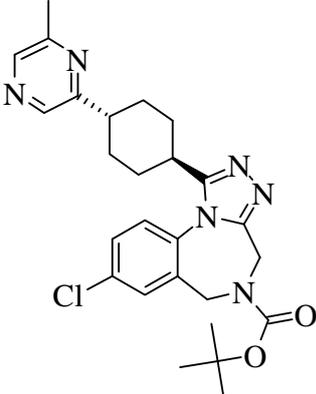
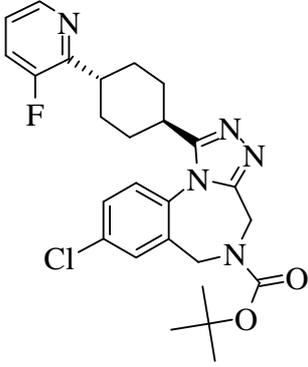
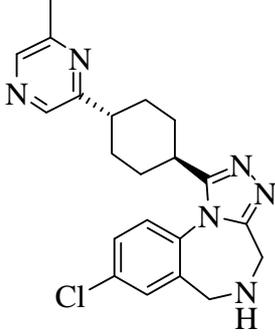
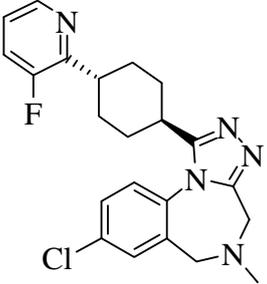
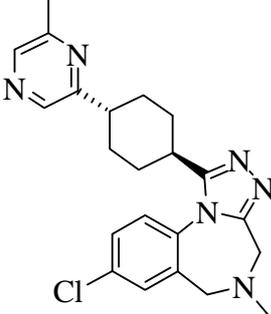
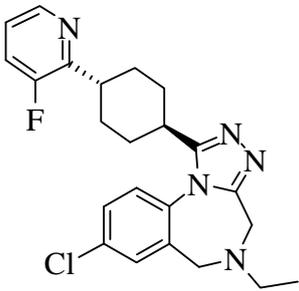
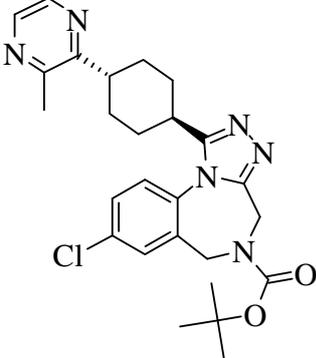
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
8		52	
9		53	
10		54	
11		55	

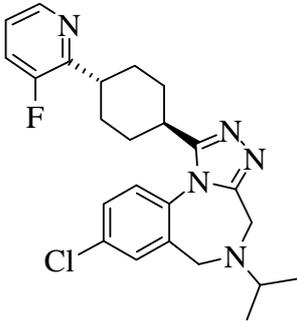
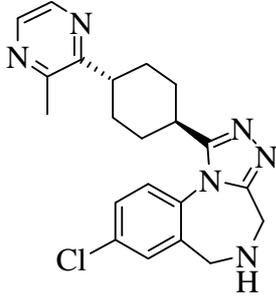
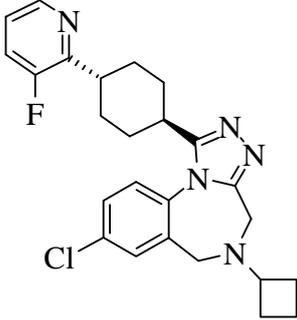
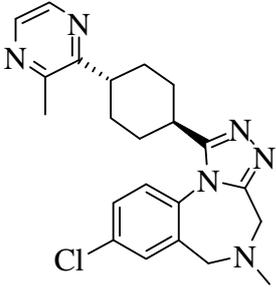
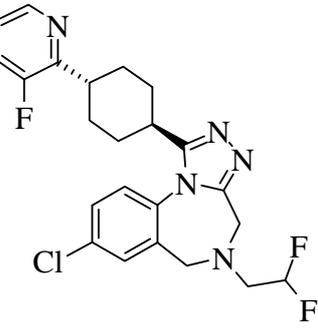
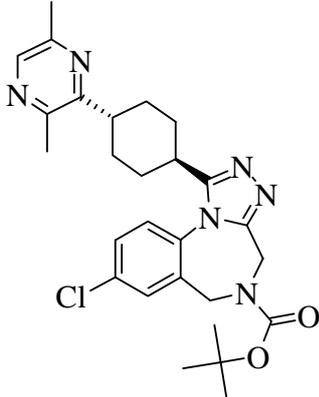
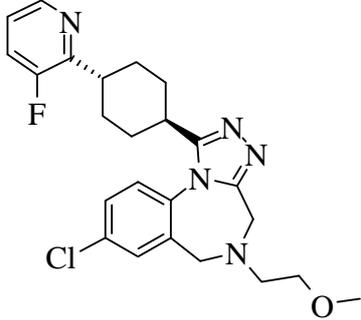
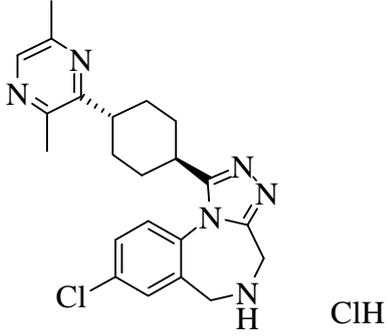
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
12		56	
13		57	
14		58	
15		59	

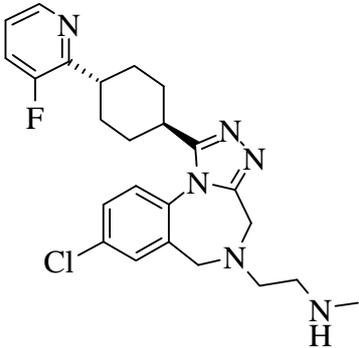
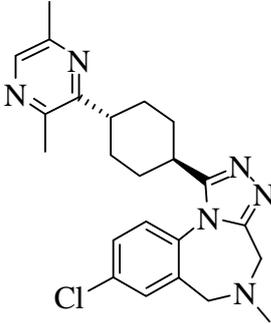
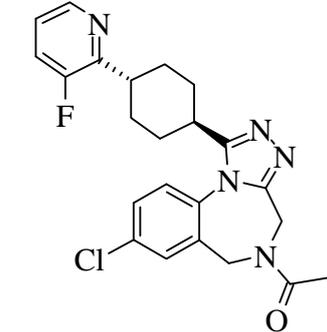
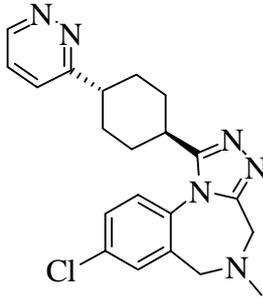
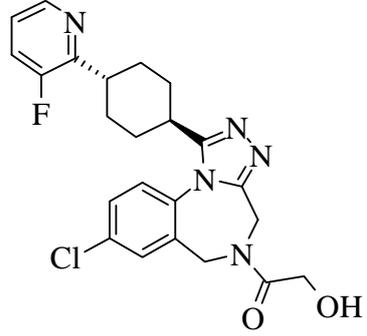
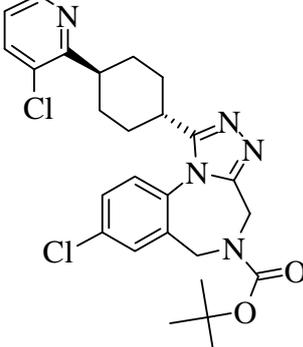
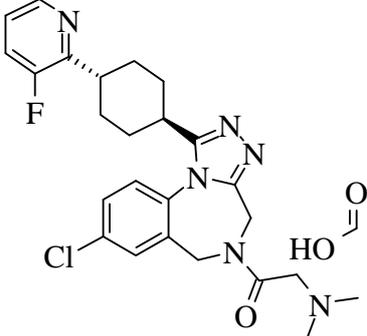
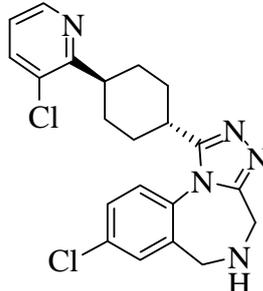
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
16		60	
17		61	
18		62	
19		63	

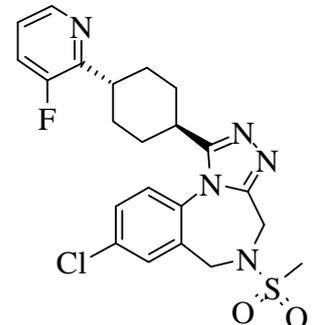
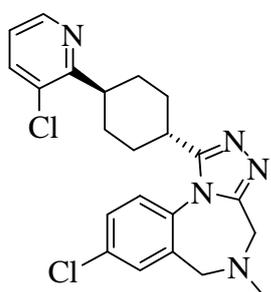
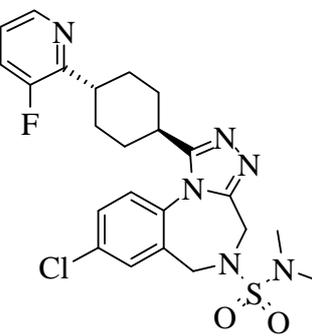
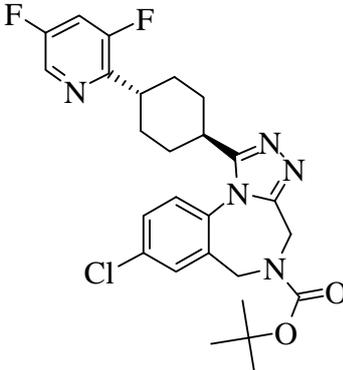
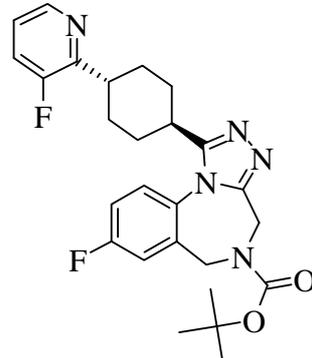
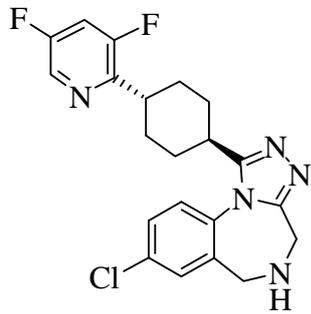
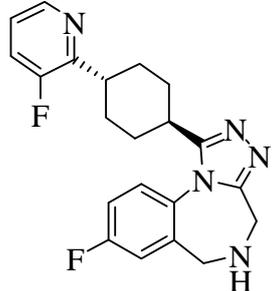
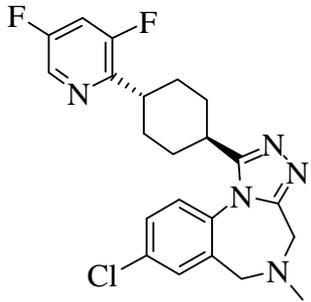
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
20		64	 <p style="text-align: right;">ClH</p>
21		65	
22		66	
23	<p style="text-align: center;">ClH</p>  <p style="text-align: right;">ClH</p>	67	

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
24		68	
25		69	
26		70	
27		71	

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
28		72	
29		73	
30		74	
31		75	

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
32		76	
33		77	
34		78	
35		79	

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
36		80	
37		81	
38		82	
39		83	

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
40		84	
41		85	
42		86	
43		87	

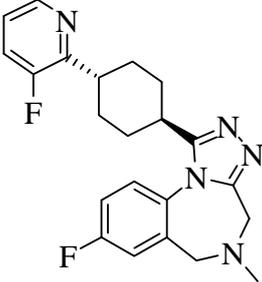
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
44			

Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos seleccionados

5 Los compuestos específicos de la invención se describen en los ejemplos. Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

- 10 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-
 15 il)etanona,
 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-
 hidroxietanona,
 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-
 (dimetilamino)etanona, formiato,
 2-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-
 metiletanamina,
 20 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 25 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 30 azepina,
 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-
 carboxilato de tert-butilo,
 35 trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 40 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1,4]diazepina,
 45 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-
 50 5(6H)-sulfonamida,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
5 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, diclorhidrato,
10 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
15 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
20 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
25 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
30 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
35 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
40 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
45 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-((1R,4S)-4-(3-fluor-piridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
50 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-5-etil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
55 trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
60 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
65 trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

- trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
 trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
 5 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 10 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo y
 trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos elegidos entre el grupo formado por:
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 20 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 25 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 30 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 35 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 40 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 45 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-(4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 50 trans-8-cloro-1-(4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 55 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 60 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretíl)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
 2-(trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-metiletanamina,
 65 1-(trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etanona,

- 1-(trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-hidroxietanona,
 1-(trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-(dimetilamino)etanona,
 5 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-sulfonamida,
 10 trans-8-fluor-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-fluor-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-fluor-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 15 cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 20 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 25 trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 30 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 35 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 40 trans-8-cloro-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 45 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 50 trans-8-cloro-1-(4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 55 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 60
- Cierta forma de ejecución de la invención se refiere compuestos elegidos entre el grupo formado por:
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · 2 HCl,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 65 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

5 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 10 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 15 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos elegidos entre el grupo formado por:
 20 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno + 2 HCl,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 25 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 30 azepina,
 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina,
 35 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina y
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución
 40 que puede obtenerse por un proceso descrito en la presente.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, si
 se obtiene por un proceso descrito en la presente.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución
 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

45 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución
 para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión,
 fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad,
 trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta
 agresiva.

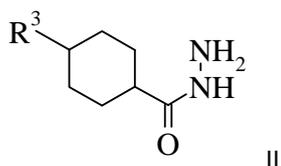
50 Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en
 una cualquiera de las formas de ejecución.

Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en
 una cualquiera de las formas de ejecución, que es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea,
 disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina,
 55 cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del
 espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

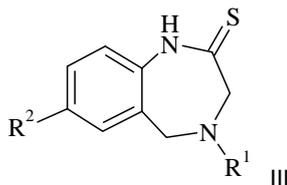
Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de
 ejecución para la fabricación de un medicamento.

Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de
 ejecución para la fabricación de un medicamento, dicho medicamento es útil para la prevención o el tratamiento de
 60 la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada
 de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-
 compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula I de la invención pueden obtenerse con arreglo a un
 65 proceso que consiste en el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



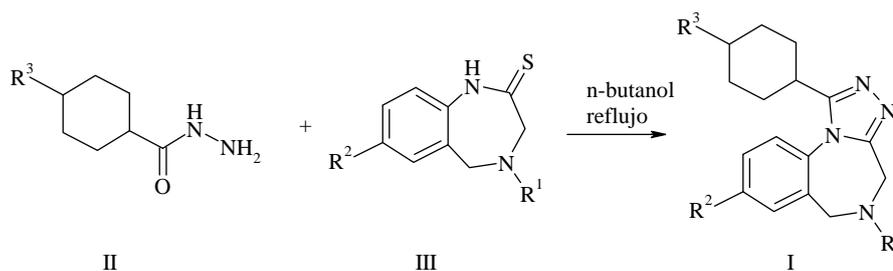
con un compuesto de la fórmula III



5

para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula I.

10 Los procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a G.

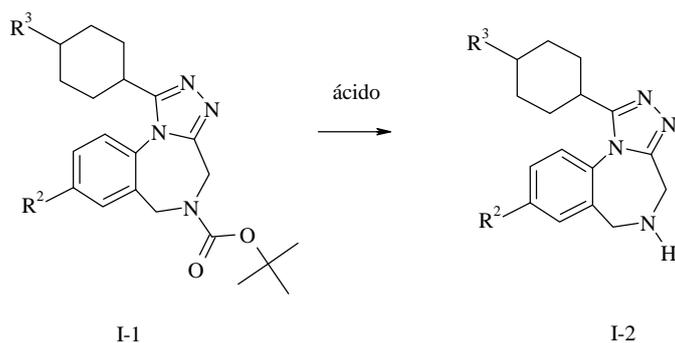


Esquema 1: esquema general A

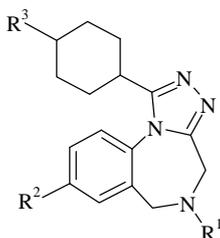
15

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por condensación térmica de una hidrazida de la fórmula II y una tiolactama de la fórmula III. La síntesis de los compuestos de la fórmula II se describe en los siguientes esquemas generales D-G. Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse con arreglo a los procedimientos descritos en el siguiente esquema general C. El esquema general A se ilustra a continuación con mayor detalle mediante el procedimiento general X.

20



1) R'R''C(=O),
disolvente
2) agente reductor
o
R¹-LG, base, disolvente
o
R''C(=O)OH, reactivo
de condensación,
disolvente

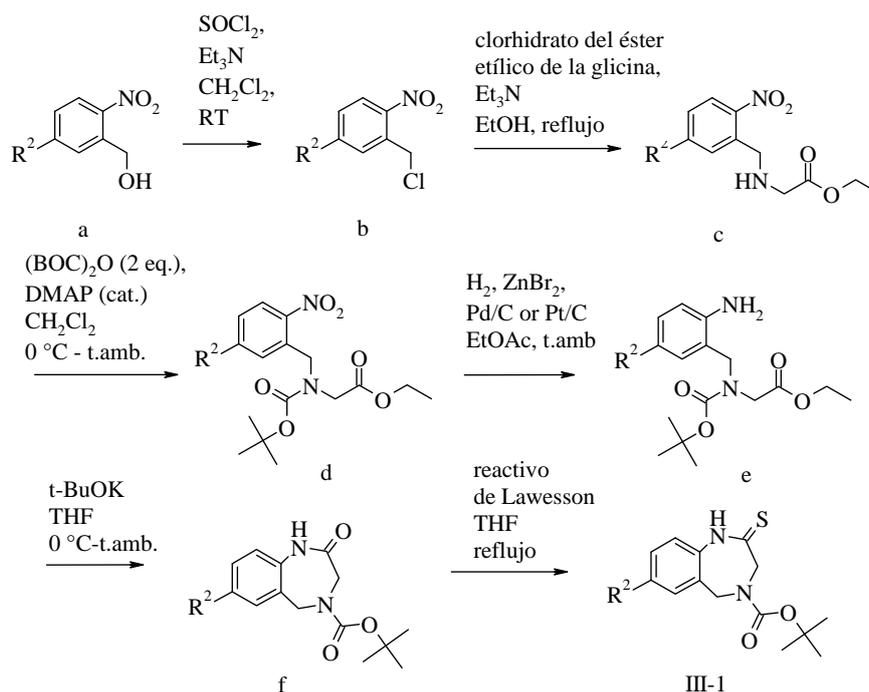


R' = H, alquilo Ca
opcionalmente sustituido
R'' = alquilo Cb
opcionalmente sustituido o
R' y R'' juntos forman un
cicloalquilo opcionalmente
sustituido,
y a + b son ≤ 51 .

Esquema 2: esquema general B

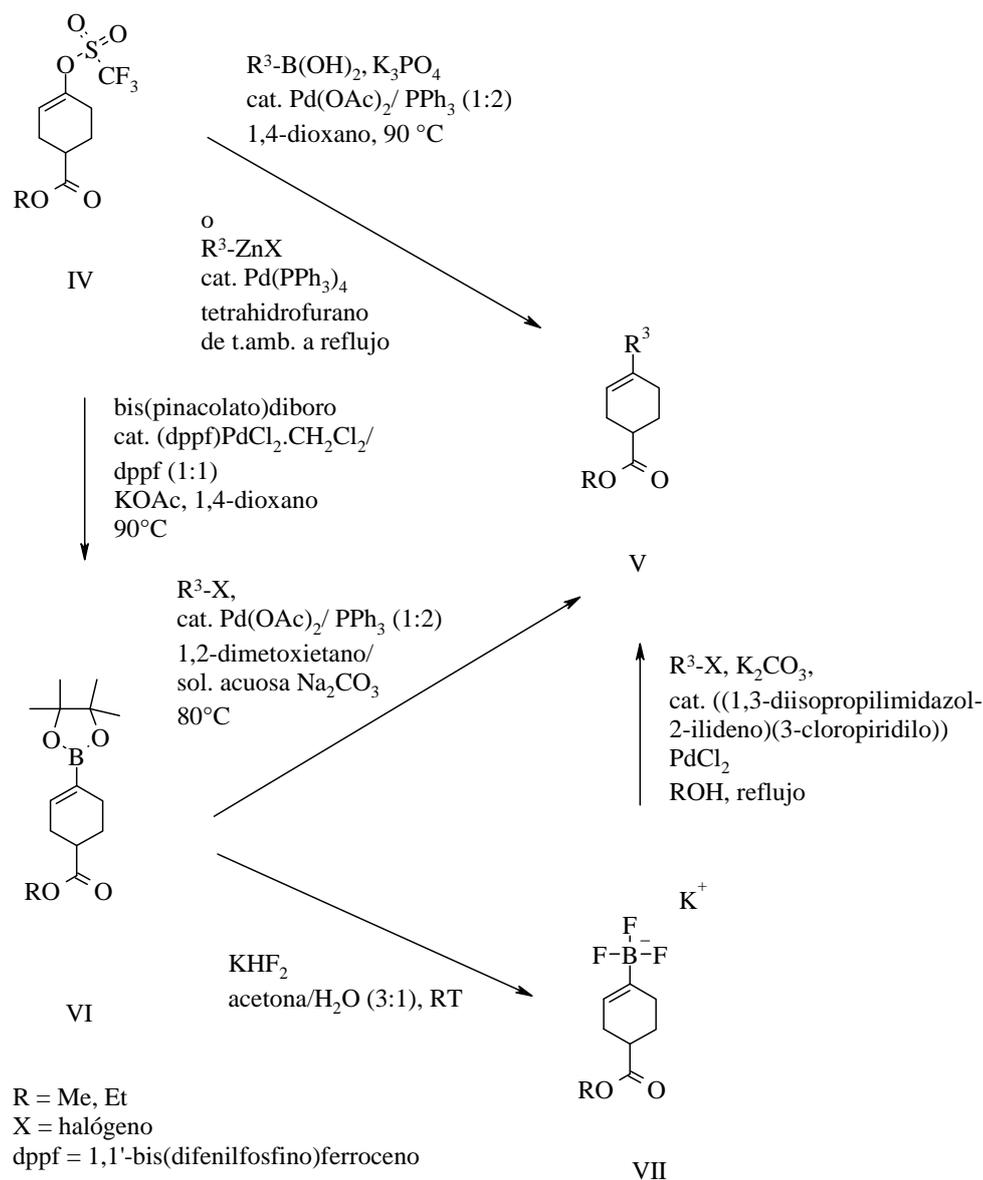
- 5 Los compuestos de la fórmula I, en los que R¹ es diferente de H, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-2 (compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es H) con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula I-2 con una base inorgánica por ejemplo una sal carbonato, o una base orgánica por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo R¹-LG (en el que LG es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno o sulfonilo), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a los métodos y materiales de partida bien conocidos de la técnica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por alquilación reductora tratando sucesivamente un compuesto de la fórmula I-2 con una cetona o aldehído y un agente reductor apropiado, por ejemplo un derivado borhidruro del tipo borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula I-2 pueden obtenerse eliminando el sustituyente R¹ de un compuesto de la fórmula I aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula I-2 se obtiene de modo conveniente en forma de sal o de base libre después de la separación acuosa básica por tratamiento de los compuestos de la fórmula I-1 (compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es tert-butoxi-carbonilo) con un ácido, en un disolvente apropiado, por ejemplo el ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El esquema general B se ilustra a continuación con mayor detalle mediante los procedimientos generales XI y XII.

20



Esquema 3: esquema general C

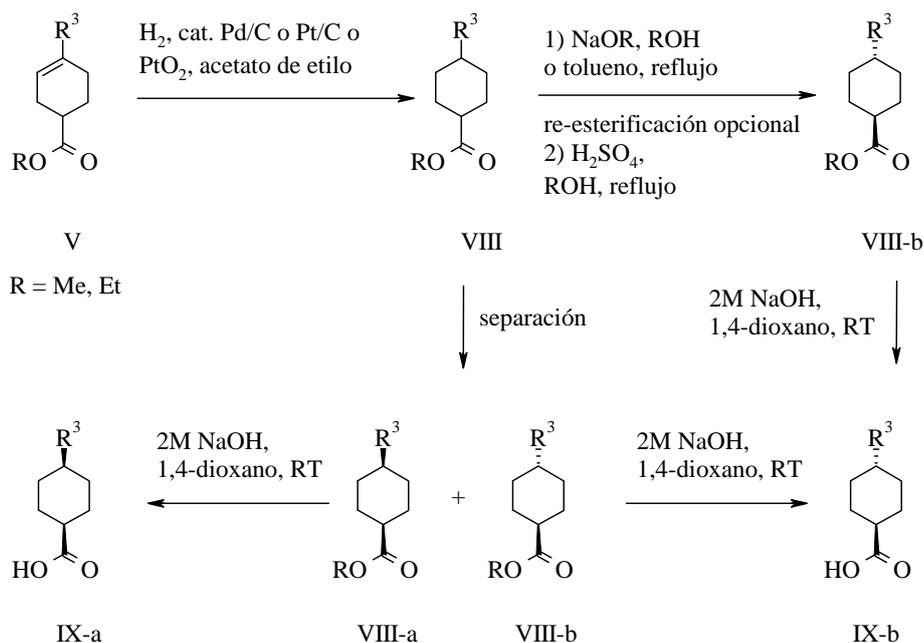
- 5 Una tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que R¹ es tert-butoxicarbonilo) puede obtenerse del modo siguiente: puede realizarse la transformación de un alcohol 2-nitrobenzílico de la fórmula en un cloruro de benzilo de la fórmula b con un agente clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria. Por alquilación del compuesto de la fórmula b con el clorhidrato del éster etílico de la glicina en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria y protección de la N del compuesto resultante de la fórmula c empleando el dicarbonato de di-tert-butilo y una cantidad catalíticamente suficiente de la 4-N,N-dimetilamino-piridina se obtienen compuestos de la fórmula d. El grupo nitro puede reducirse selectivamente por hidrogenación con paladio o platino sobre carbón, que se trata previamente con un haluro de cinc, por ejemplo el bromuro de cinc, formándose los compuestos intermedios anilina de la fórmula e. La ciclación de las lactamas de la fórmula f se lleva a cabo por tratamiento de los compuestos de la fórmula e con una base adecuada, p.ej. tert-butóxido potásico, en tetrahidrofurano. Se obtiene una tiolactama de la fórmula III-1 por tratamiento de un compuesto de la fórmula f con el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo a temperatura elevada.
- 10
- 15



Esquema 4: esquema general D

- 5 Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílicos de la fórmula V pueden obtenerse en las condiciones de una reacción de Suzuki a partir de un éster de un ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula IV y un ácido heteroaril-borónico, un éster de ácido heteroaril-borónico o una sal heteroaril-trifluorborato, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o tolueno, en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de una mezcla 1:2 de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o de una mezcla 1:1 de acetato de paladio (II) y un ligando bisfosfina o tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) y en presencia de una base del tipo fosfato potásico o carbonato potásico, que se emplean tal cual o en forma de solución acuosa, a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Como alternativa pueden obtenerse los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílicos de la fórmula V en las condiciones de la reacción de Negishi a partir de un éster de un ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula IV y un haluro de heteroaril-cinc, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo el tetrahidrofurano, y Pd(PPh)_3 a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Como alternativa compuestos de la fórmula V puede obtenerse por condensación a reflujo de una sal trifluorborato potásico de la fórmula VII con un haluro de heteroarilo $\text{R}^3\text{-X}$ en presencia de una base, por ejemplo el carbonato potásico, y un catalizado adecuado de paladio, por ejemplo el cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II), en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol. La sal trifluorborato potásico de la fórmula VII puede obtenerse a temperatura ambiente por tratamiento de un éster de ácido (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxo-borolan-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxílico de la fórmula VI con hidrogenodifluoruro potásico en una mezcla de acetona y agua. Los compuestos de la fórmula VI pueden obtenerse por condensación a 90°C de un compuesto
- 10
- 15
- 20

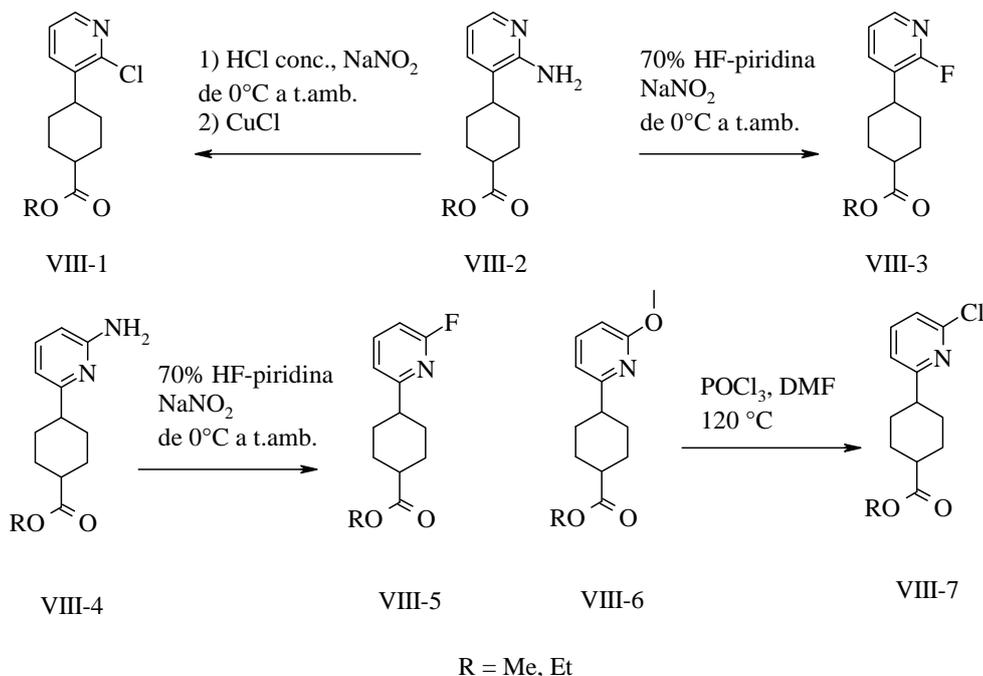
de la fórmula IV con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base apropiada, por ejemplo el acetato potásico, y un catalizador de paladio idóneo, por ejemplo una mezcla 1:1 de 1,1'-bis(di-fenilfosfina)ferroceno y un aducto de diclorometano y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio(II) en un disolvente apropiado, por ejemplo 1,4-dioxano. Como alternativa, los compuestos de la fórmula V pueden obtenerse en condiciones de reacción de Suzuki a partir de un compuesto de la fórmula VI y un haluro de heteroarilo R³-X en un disolvente orgánico idóneo, por ejemplo 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o tolueno, en presencia de cantidades catalíticamente suficientes 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, por ejemplo una sal fosfato o carbonato de metales alcalinos, que puede emplearse en estado sólido o en forma de solución acuosa, a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El esquema general D se ilustra a continuación con mayor detalle mediante los procedimientos generales I y III.



Esquema 5: esquema general E

Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-hetero-aril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VIII se obtienen normalmente a temperatura ambiente en forma de mezcla de isómeros cis y trans por reducción de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula V con presión de gas hidrógeno (1 bar) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o un alcohol, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de paladio o platino sobre carbón u óxido de platino (IV). Los compuestos de las fórmulas V y VIII, cuyo resto R³ está sustituido por uno o más sustituyentes haluro distinto de flúor, pueden sufrir una deshalogenación parcial o completa en estas condiciones de reacción. El ácido formado como consecuencia de la reacción de deshalogenación puede neutralizarse añadiendo a la mezcla reaccionante una base, por ejemplo una trialkilamina. El tratamiento previo del catalizador de paladio o de platino con un haluro de cinc puede impedir o reducir la deshalogenación de los compuestos de las fórmulas V y VIII, cuyo resto R³ está sustituido por uno o más sustituyentes haluro distintos del flúor. Las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VIII pueden separarse en algunos casos aplicando los métodos habituales, por ejemplo una columna de gel de sílice o cromatografía de alta eficacia o cristalización, obteniéndose los compuestos intermedios ésteres de ácidos cis-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula VIII-a y los compuestos intermedios ésteres de ácidos trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula VIII-b, que pueden saponificarse para generar los compuestos intermedios ácidos cis-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula IX-a y los compuestos intermedios ácidos trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula IX-b en condiciones estándar, por ejemplo agitación a temperatura ambiente en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo, por ejemplo el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. Como alternativa, los compuestos intermedios ácidos trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula IX-b pueden obtenerse por epimerización a reflujo del isómero cis de las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílicos de la fórmula VIII empleando una base adecuada, p.ej. un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo el etilato sódico o potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol o tolueno, y posterior saponificación de la mezcla reaccionante en bruto, que puede estar formada por un compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico IX-b y un compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico VIII-b, en condiciones estándar, por ejemplo

5 agitándola a temperatura ambiente en la mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. En este caso, la reacción de epimerización puede llevarse a cabo en un disolvente de tipo alcohol, como alternativa la mezcla reaccionante en bruto puede acidificarse por adición de ácido sulfúrico concentrado y calentarse a reflujo para obtener el compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b. A continuación se ilustra el esquema general E con mayor detalle mediante los procedimientos de IV a VII.

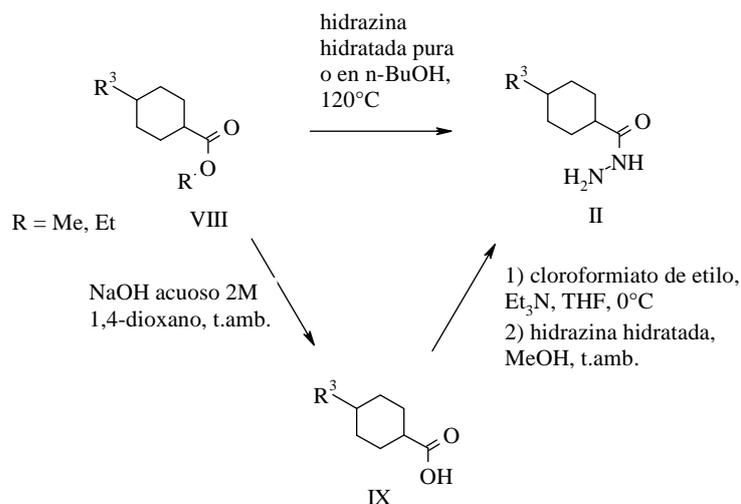


10 Esquema 6: esquema general F

Los compuestos de la fórmula VIII-1 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 2-cloro-piridin-3-ilo) pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula VIII-2 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 2-amino-piridin-3-ilo) por tratamiento sucesivo con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y nitrito sódico y cloruro de cobre (I). Los compuestos de la fórmula VIII-2 pueden convertirse en compuestos de la fórmula VIII-3 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 2-fluor-piridin-3-ilo) y los compuestos de la fórmula VIII-4 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 6-amino-piridin-2-ilo) pueden convertirse en compuestos de la fórmula VIII-5 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 6-fluor-piridin-2-ilo) por tratamiento con HF-piridina del 70% y nitrito sódico. Los compuestos de la fórmula VIII-7 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 6-cloro-piridin-2-ilo) pueden sintetizarse a partir de compuestos de la fórmula VIII-6 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R³ es un grupo 6-metoxi-piridin-2-ilo) por tratamiento con oxiclورو de fósforo en N,N-dimetilformamida a 120°C.

15

20



Esquema 7: esquema general G

- 5 Puede convertirse un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII en una hidrazida de la fórmula II por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, puede hidrolizarse un éster de la fórmula VIII formándose un ácido carboxílico de la fórmula IX empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo del tipo dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. Puede obtenerse una hidrazida de la fórmula II activando un compuesto intermedio ácido de la fórmula IX, p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos y posterior condensación con hidrazina. A continuación se ilustra con mayor detalle el esquema general G mediante los procedimientos generales de VII a IX.

15 Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables formadas por reacción con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base puede llevarse a cabo por tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible de formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. M(OH)_n , en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

25 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I y todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos aquí descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares.

30 Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de regenerar "in vivo" al compuesto original.

Ensayos farmacológicos

35 Los compuestos de la presente invención poseen actividad sobre la V1a. Son inhibidores selectivos del receptor de la V1a y, por ello, es probable que tengan un potencial bajo de provocar efectos secundarios no deseados en puntos que no coinciden con la diana. La actividad sobre la V1a puede detectarse del modo descrito a continuación.

40 Se clona el receptor de la V1a humano mediante PCR-RT a partir de RNA de hígado humano total. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor de la V1a humana. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

45 Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM dicloruro magnésico, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla

resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 g durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación

- 5 se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham®) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, 2 mM dicloruro cálcico, 10 mM dicloruro magnésico) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H³ 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la
- 10 fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en sulfóxido de dimetilo del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 g durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no
- 15 lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los siguientes datos representativos demuestran la actividad antagonista de los compuestos de la presente invención contra el receptor de la V1a humana.

Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)
1	8,72	30	9,22	59	8,03
2	8,00	31	9,25	60	8,66
3	9,10	32	9,25	61	6,37
4	9,70	33	9,52	62	7,02
5	7,86	34	9,73	63	9,40
6	9,05	35	9,01	64	7,73
7	9,00	36	7,55	65	8,64
8	7,35	37	8,79	66	8,01
9	8,96	38	8,64	67	5,96
10	8,66	39	8,60	68	6,90
11	7,15	40	9,75	69	9,22
12	8,07	41	9,22	70	7,82
13	9,30	42	9,28	71	8,77
14	7,25	43	7,61	72	8,92
15	8,48	44	8,05	73	7,26
16	9,52	45	8,30	74	7,95
17	8,55	46	6,70	75	8,92
18	9,22	47	7,60	76	7,35
19	9,22	48	9,22	77	8,29
20	7,78	49	7,47	78	9,10
21	8,74	50	8,34	79	8,17
22	9,52	51	8,66	80	8,14
23	8,14	52	7,09	81	8,33
24	9,00	53	7,86	82	9,30
25	9,37	54	9,00	83	8,14
26	9,00	55	7,16	84	9,30
27	9,27	56	8,09	85	8,96
28	9,70	57	8,80	86	8,03
29	8,82	58	7,69	87	8,89

20

Tabla 3: pKi sobre la V1a humana de compuestos de ejemplos seleccionados

Composiciones farmacéuticas

- 25 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía
- 30 rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz

o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

5 Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc. Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similitúidos y líquidos, etc.

10 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

15 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

20 Ejemplos de composiciones según la invención son los siguientes, pero sin limitarse a ellos.

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
1. compuesto de la 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 magnésico	1	1	1	1
total	100	167	167	831

Tabla 4: composición posible de tableta

25 Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
- 30 4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula				
	5	10	25	100	500
1. compuesto de la 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 magnésico	1	-	2	2	5
total	200	200	200	300	600

35 Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

Procedimiento de fabricación

1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.
- 40 2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

El compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y después en una máquina trituradora. Se vuelve a introducir la mezcla en el mezclador, se le añade talco (y estearato magnésico) y se mezclan a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, p.ej. cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula
compuesto de la fórmula I	5
cera amarilla	8
aceite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
total	165

Tabla 6: formulación posible de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
gelatina	75
glicerina del 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4
óxido de hierro amarillo	1,1
total	116,5

Tabla 7: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en los demás ingredientes fundidos por calentamiento y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda ya rellena se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

ingrediente	mg/supositorio
compuesto de la fórmula I	15
masa de supositorio	1285
total	1300

Tabla 8: composición posible de supositorio

Procedimiento de fabricación

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade el compuesto de la fórmula I en forma finamente pulverizada y se agita para dispersarlo por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado, se deja enfriar, se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en láminas metálicas.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

ingrediente	mg/solución inyectable
compuesto de la fórmula I	3
polietilenglicol 400	150
ácido acético, cantidad suficiente	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 9: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

- 5 Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

10 Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

ingrediente	mg/bolsita
compuesto de la fórmula I	50
lactosa, polvo fino	1015
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
carboximetilcelulosa sódica	14
polivinilpirrolidona K 30	10
estearato magnésico	10
aditivos aromatizadores	1
total	2500

15 Tabla 10: posible composición de bolsitas

Procedimiento de fabricación

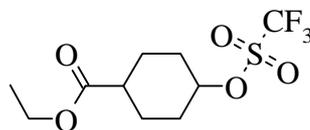
- 20 Se mezcla el compuesto de la fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

EJEMPLOS

- 25 Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar de la invención. No deberían tomarse como un límite para el alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

Compuesto intermedio de la fórmula IV
(RS)-4-trifluorometanosulfonyloxi-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo

30

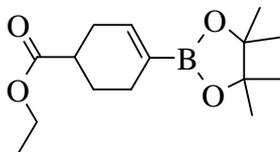


- 35 A una solución de 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (25,0 g, 147 mmoles) en tetrahidrofurano (580 ml) se le añade a -78°C una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (154 ml, 154 mmoles). Se agita durante 1 h y se le añade una solución de la N-fenil-bis(trifluor-metanosulfonylimida) (55,1 g, 154 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml). 30 minutos después de finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1 M de hidrogenosulfato sódico (154 ml, 154 mmoles). Se elimina el disolvente por evaporación en el rotavapor (baño de agua a 40°C). Se reparte el residuo entre éter de metilo y tert-butilo (500 ml) y una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (400 ml). Se lava la fase orgánica con dos porciones de 400 ml de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico, una porción de 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico y una porción de 100 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (41,8

g, 94,2%) en forma de aceite amarillo, que se emplea en los pasos siguientes sin más purificación. EM m/e: 273 ([M-C₂H₅]⁻).

Compuesto intermedio de la fórmula (VI)

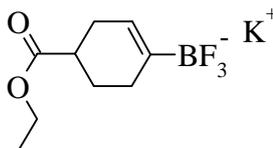
5 (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



10 Se purga con argón una mezcla del (RS)-4-trifluor-metanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (3,0 g, 9,92 mmoles), acetato potásico (2,92 g, 29,8 mmoles) y bis-(pinacolato)diboro (3,78 g, 14,9 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml). Se le añade el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,17 g, 0,30 mmoles) y un aducto de diclorometano y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (0,22 g, 0,30 mmoles) y se agita 90°C durante 18 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una porción de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (1,95 g, 70%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 281 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio de la fórmula (VII)

20 (RS)-(4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-enil)trifluorborato potásico



25 A una solución del (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,37 g, 1,32 mmoles) en acetona (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidrogenodifluoruro potásico (0,41 g, 5,28 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 4 h y se evapora la mezcla de disolventes. Se tritura el residuo en acetonitrilo caliente (20 ml). Se separan los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,35 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclo-hex-3-enocarboxílicos de la fórmula (V)

Procedimiento general (I)

35 Se agita a reflujo durante 14-20 h una mezcla del (RS)-4-trifluormetanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (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 enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o acetato de etilo, y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula (V).

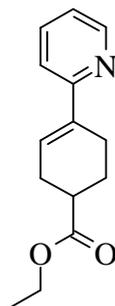
Procedimiento general (II)

45 Se purga con argón una mezcla del (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo (1 eq.) y un haluro de heteroarilo (1,3 eq.) en una mezcla 4:1 de 1,2-dimetoxietano y una solución acuosa 2M de carbonato sódico (0,3 M). Se le añaden sucesivamente la trifenilfosfina (0,1 eq.) y el acetato de paladio (II) (0,05 eq.) y se agita la mezcla a 80°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o acetato de etilo, y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-eno-carboxílico de la fórmula (V).

Procedimiento general (III)

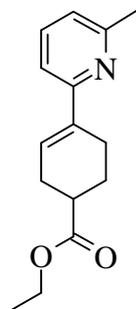
5 A una mezcla del (RS)-(4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-enil)trifluorborato potásico (1 eq.), un haluro de heteroarilo (1,2 eq.) y carbonato potásico (3 eq.) en un alcohol del tipo etanol o metanol (0,2 M) se le añade el cloruro de (1,3-diiisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (0,02 eq.). Se agita la mezcla a reflujo durante 1-20 h. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. Se tritura el residuo en un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o acetato de etilo. Se separa el precipitado por filtración. Se concentra el líquido filtrado a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula (V).

10 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 1
(RS)-4-piridin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



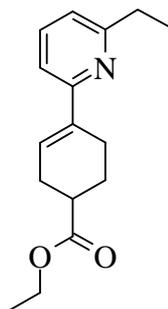
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 63 % a partir del bromuro de 2-piridil-cinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 232 ([M+H]⁺).

20 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 2
(RS)-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



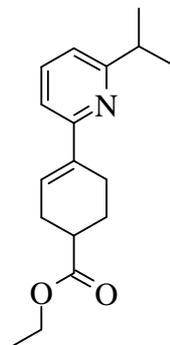
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 56 % a partir del bromuro de 2-metil-6-piridilcinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 246 ([M+H]⁺).

Éster del ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 3
(RS)-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 35 % a partir del cloruro de 2-etil-6-piridilcinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 260 ($[M+H]^+$).

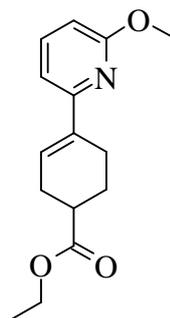
- 5 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 4
(RS)-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento del 55 % a partir del cloruro de 2-isopropil-6-piridilcinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 274 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 5
(RS)-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo

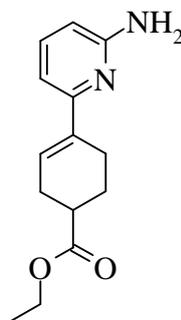
15



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento del 86 % a partir de la 2-bromo-6-metoxipiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 262 ($[M+H]^+$).

20

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 6
(RS)-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

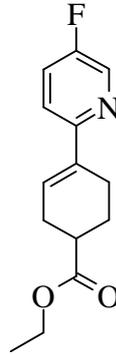


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento del 86 % a partir de la 2-bromo-6-aminopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 7

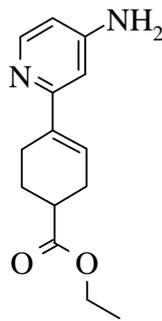
(RS)-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 86 % a partir de la 2-bromo-5-fluorpiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 250 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 8
(RS)-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

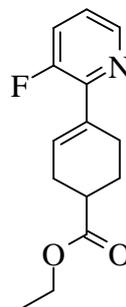
10



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 40 % a partir de la 2-cloro-4-aminopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ([M+H]⁺).

15

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 9
(RS)-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

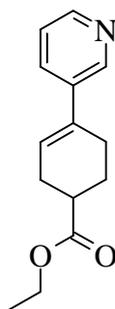


20

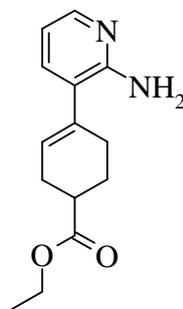
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en rendimiento del 89 % a partir de la 2-bromo-3-fluorpiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 250 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 10
(RS)-4-piridin-3-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

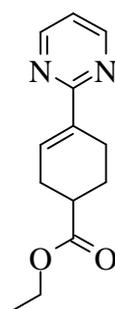
25



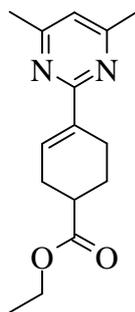
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 82 % a partir de la 3-bromopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 232 ($[M+H]^+$).
 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 11
 (RS)-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 60 % a partir de la 2-amino-3-bromopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).
 15 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 12
 (RS)-4-(pirimidin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



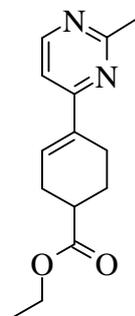
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 47 % a partir de la 3-bromopirimidina con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 233 ($[M+H]^+$).
 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 13
 (RS)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 65 % a partir de la 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 261 ([M+H]⁺).

5

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 14
(RS)-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo

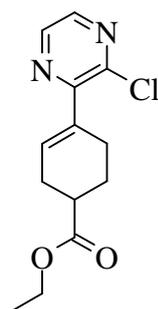


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 52 % a partir de la 4-cloro-2-metilpirimidina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 15
(RS)-4-(3-cloro-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

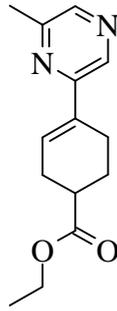
15



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 52 % a partir de la 2,3-dicloropirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 267 ([M+H]⁺).

20

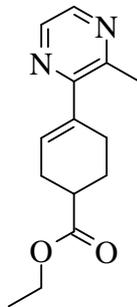
Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 16
(RS)-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 73 % a partir de la 2-cloro-6-metilpirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

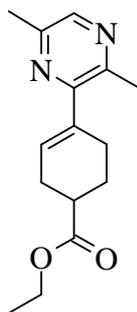
Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 17
(RS)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 41 % a partir de la 2-cloro-3-metilpirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

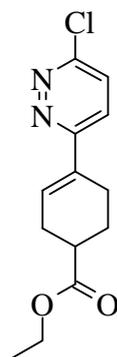
15 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 18
(RS)-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 76 % a partir del 2-cloro-3,6-dimetilpirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 261 ($[M+H]^+$).

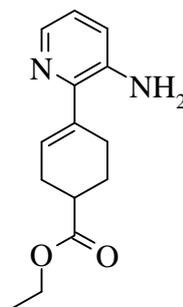
Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 19
(RS)-4-(6-cloro-piridazin-3-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 64 % a partir de la 3,6-dicloropiridazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 267 ($[M+H]^+$).

5

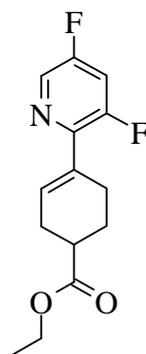
Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 20
(RS)-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 65 % a partir de la 3-amino-2-cloropiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

15 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 21
(RS)-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 61 % a partir de la 2-bromo-3,5-difluorpiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 268 ($[M+H]^+$).

Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (VIII)

25

Procedimiento general (IV): hidrogenación catalizada con óxido de platino (IV)

Se purga con argón una solución de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V en acetato de etilo (0,1 M). Se le añade el óxido de platino (IV) (0,3 eq.) y se llena el matraz con

hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión atmosférica de hidrógeno (1 bar) durante 1-16 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite®. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose una mezcla cis/trans de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII en bruto, que puede utilizarse normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

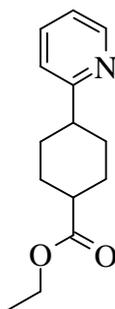
Procedimiento general (V): hidrogenación catalizada con paladio sobre carbón

Se purga con argón una solución de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V y opcionalmente una base del tipo trietilamina (1 eq.), en un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o tolueno (0,1 M). Se le añade paladio al 10% sobre carbón activo (0,05 eq.) y se llena el matraz con hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión atmosférica de hidrógeno (1 bar) durante 20-72 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite®. Se lava el líquido filtrado con una porción de agua. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose una mezcla cis/trans de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII en bruto, que puede utilizarse normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Procedimiento general (VI): Epimerización

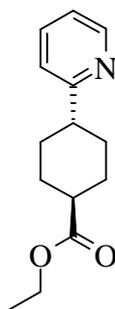
Se calienta a reflujo durante 20-72 h una mezcla de compuesto intermedio éster de ácido cis/trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII y etilato sódico (3-6 eq.) en etanol. En estas condiciones de reacción puede producirse la saponificación parcial del compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b resultante, formándose el compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX-b. Dicho compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX-b puede convertirse de nuevo en un compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b realizando sucesivamente el enfriamiento de la mezcla a 0-5°C, la adición de ácido sulfúrico concentrado (7-9 eq.) y el calentamiento de la mezcla a reflujo durante 1-2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y una solución acuosa 2M de carbonato sódico. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b.

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 1
cis/trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



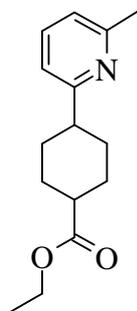
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-piridin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 2
trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



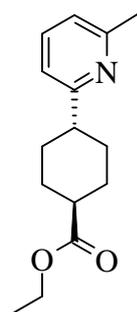
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento del 86 % a partir del cis/trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 3
cis/trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



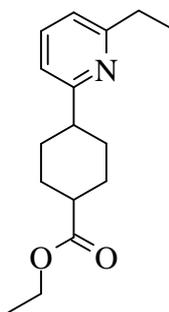
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 98 % a partir del ((RS)-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 248 ($[M+H]^+$).

15 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 4
trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 248 ($[M+H]^+$).

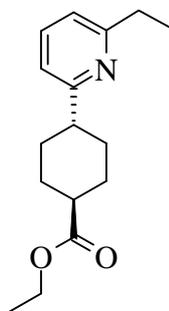
25 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 5
cis/trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del ((RS)-4-(6-
etil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 262 ([M+H]⁺).

5

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 6
trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

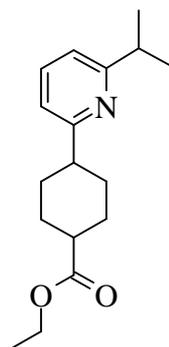


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 59 % a partir del cis/trans-4-
(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 262 ([M+H]⁺).

15

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 7
cis/trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)

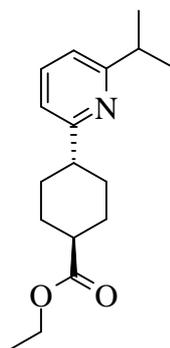


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del ((RS)-4-(6-
isopropil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 276
([M+H]⁺).

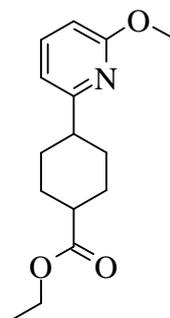
25

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 8
trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



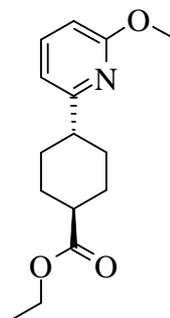
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 61 % a partir del cis/trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 276 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 9
cis/trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



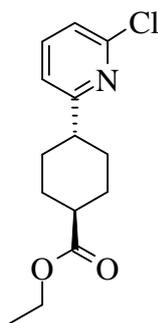
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 95 % a partir del (RS)-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 264 ([M+H]⁺).

- 15 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 10
trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



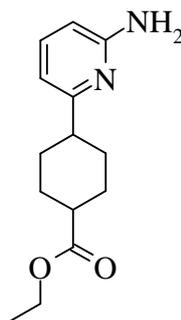
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 264 ([M+H]⁺).

- 25 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 11
trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



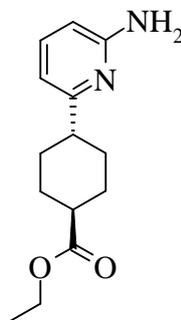
5 A una solución del trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,55 g, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (21 ml) se le añade a temperatura ambiente el oxocloruro de fósforo (0,96 ml, 10 mmoles). Se agita a 90°C durante 2 h y después se agita a 120°C durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo triturado, se agita durante 10 minutos y se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de 50 ml de agua y una porción de 50 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto epigrafiado (0,20 g, 36%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 268 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 12
cis/trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 95 % a partir del (RS)-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

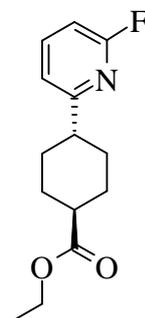
20 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 13
trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 74 % a partir del cis/trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 248 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 14

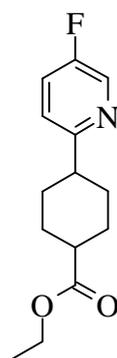
trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



5 lote 1: A una solución de trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,050 g, 0,20 mmoles) en fluoruro de hidrógeno al 70% en piridina (0,47 ml, 18 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (0,015 g, 0,22 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 20 minutos y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla de agua-hielo (50 ml) y éter de metilo y tert-butilo (50 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de
10 50 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de 30 ml de una solución acuosa 2M de hidróxido sódico y una porción de 30 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,08 g).

15 lote 2: A una solución de trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,25 g, 1,0 mmoles) en fluoruro de hidrógeno al 70 % en piridina (2,4 ml, 92 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (0,076 g, 1,1 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 20 minutos y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla de agua-hielo (100 ml) y éter de metilo y tert-butilo (100 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de
20 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de 30 ml de una solución acuosa 2M de hidróxido sódico, una porción de 30 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,145 g). Se reúnen los lotes y se purifican por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,16 g, 51%) en forma de aceite incoloro. EM m/e: 252 ([M+H]⁺).

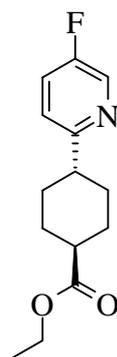
25 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 15
cis/trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del (RS)-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 252 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 16
trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

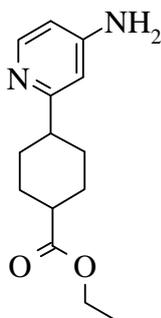
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del *cis/trans*-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 252 ($[M+H]^+$)

5

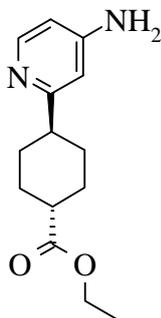
Compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 17
cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (3:1)



10

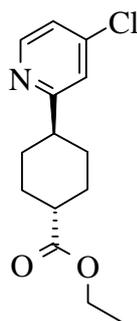
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 91 % a partir del (RS)-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

15 Compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 18
cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:9)



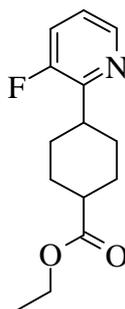
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 92 % a partir del *cis/trans*-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1) con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

25 Compuesto intermedio éster de ácido *trans*-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 19
cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:6)



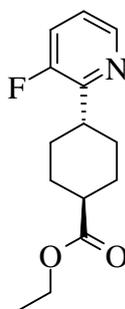
5 A una solución del cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:9) (0,638 g, 2,57 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (11,0 ml, 128 mmoles) se le añade en pequeñas porciones a 0-5°C el nitrito sódico (4,43 g, 64,2 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se le añade en una porción el cloruro de cobre (I) (10,7 g, 108 mmoles). Se agita durante 2 h y después se trata a 0-5°C con una solución de hidróxido sódico al 32 % (9,52 ml, 103 mmoles). Se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (50 ml) y agua (20 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de 25 ml de agua, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,186 g, 27%) en forma de aceite incoloro.

15 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 20
cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



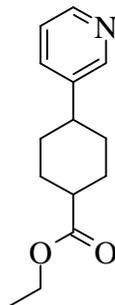
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del (RS)-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 252 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 21
trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



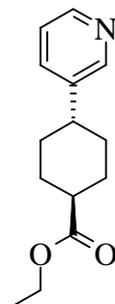
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 252 ([M+H]⁺).

30 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 22
cis/trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:3)



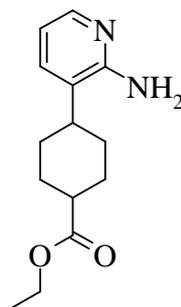
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 89 % a partir del (RS)-4-piridin-3-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido heteroaril-ciclohexanocarboxílico 23
trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



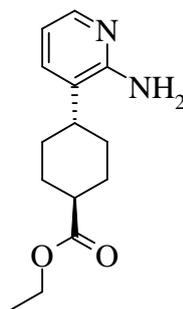
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-piridin-3-il-ciclohexano-carboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

15 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 24
cis/trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



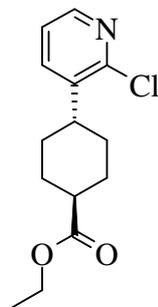
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

25 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 25
trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



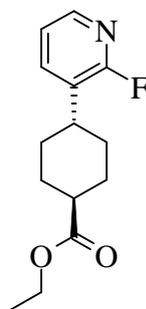
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 82 % a partir del *cis/trans*-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 26
trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



10 A una solución del *trans*-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,21 g, 0,86 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (3,7 ml, 43 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (1,49 g, 21,5 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se le añade a temperatura ambiente el cloruro de cobre (I) (3,58 g, 36,2 mmoles). Se agita durante 2 h y se reparte la mezcla entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por cromatografía flash empleando como eluyente *n*-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,093 g, 44%) en forma de aceite amarillo. EM m/e: 268 ([M+H]⁺).

20 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 27
trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

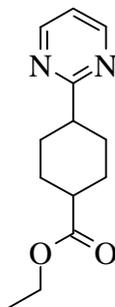


25 A una solución del *trans*-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,25 g, 1,0 mmoles) en fluoruro de hidrógeno del 70 % en piridina (2,4 ml, 92 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (0,076 g, 1,1 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 30 minutos y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla de agua-hielo (50 ml) y éter de metilo y *tert*-butilo (50 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de 100 ml de éter de metilo y *tert*-

30

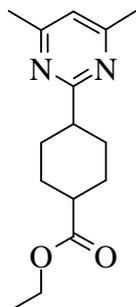
butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,11 g, 44%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 252 ($[M+H]^+$).

- 5 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 28
cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:3)



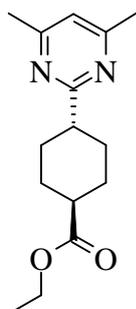
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento del 78 % a partir del (RS)-4-pirimidin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

- 15 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 29
cis/trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (4:1)



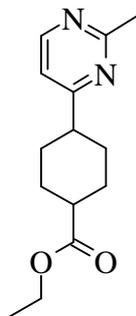
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 97 % a partir del (RS)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 263 ($[M+H]^+$).

- 25 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 30
trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



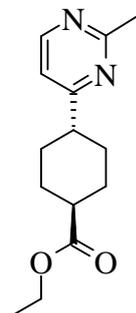
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 71 % a partir del *cis/trans*-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 263 ($[M+H]^+$).

- 5 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 31
cis/trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)



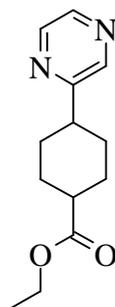
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 98 % a partir del (RS)-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

- 15 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 32
trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



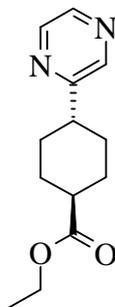
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del *cis/trans*-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

- 25 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 33
cis/trans-4-pirazin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 72 % a partir del (RS)-4-(3-cloro-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo y trietilamina (1 eq.) como aditivo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

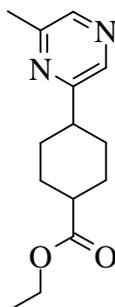
- 5 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 34
trans-4-pirazin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-pirazin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 35
cis/trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

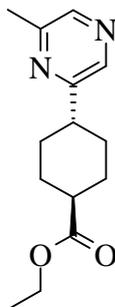
15



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

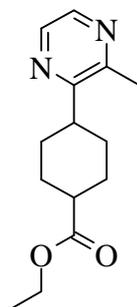
Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 36
trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

25



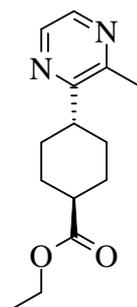
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 66 % a partir del cis/trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 37
cis/trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)



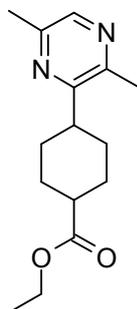
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 88 % a partir del (RS)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

10 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 38
trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



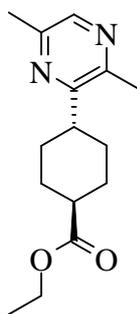
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 56 % a partir del cis/trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 39
cis/trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)



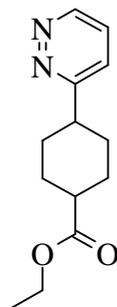
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento del 90 % a partir del (RS)-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 263 ($[M+H]^+$).

25 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 40
trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



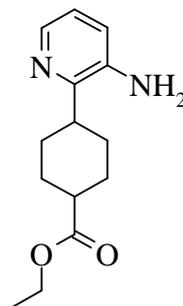
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 89 % a partir del cis/trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 263 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 41
cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



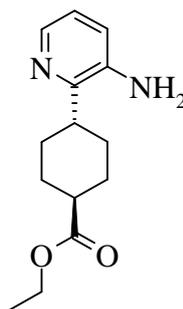
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento del 90 % a partir del (RS)-4-(6-cloro-piridazin-3-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo y trietilamina (1 eq.) como aditivo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 235 ([M+H]⁺).

15 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 42
cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (3:1)



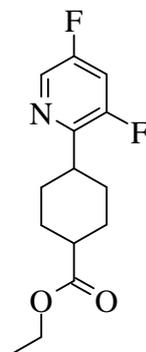
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

25 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 43
cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:11)



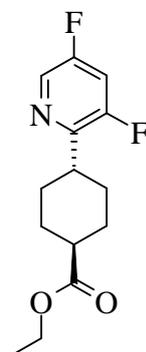
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 46 % a partir del *cis/trans*-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1) con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 44
cis/trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 99 % a partir del (RS)-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 270 ([M+H]⁺).

15 Compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 45
trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:9)



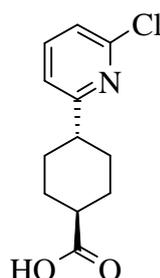
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 25 % a partir del *cis/trans*-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1) con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 270 ([M+H]⁺).

25 Compuestos intermedios ácidos 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula (IX)

Procedimiento general (VII): Saponificación

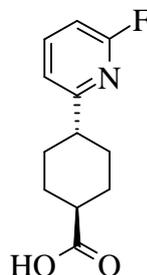
Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución de un éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VII en 1,4-dioxano (0,1 M) y una solución acuosa 2M de hidróxido sódico (10 eq.). Se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y agua. Se extrae la fase orgánica con una o dos porciones de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se acidifica la fase acuosa por adición de una solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno y se extrae con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose un ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX, que puede utilizarse normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 1
ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico



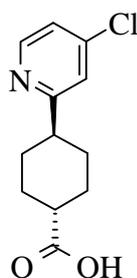
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 98 % a partir del trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 238 ($[M-H]^-$).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 2
ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico



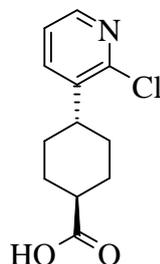
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 222 ($[M-H]^-$).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 3
ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico



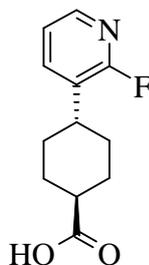
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 78 % a partir del cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:6) con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 238 ($[M-H]^-$).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 4
 ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexano-carboxílico



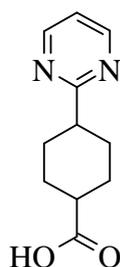
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 238 ([M-H]⁻),

10 Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 5
 ácido trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexano-carboxílico



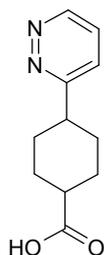
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 222 ([M-H]⁻).

20 Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 6
 ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico (2:1)



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 70 % a partir del cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 205 ([M-H]⁻).

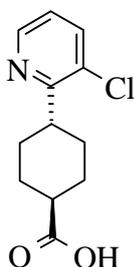
Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 7
 ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico (3:2)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 205 ([M-H]⁻).

5

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 8
ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico



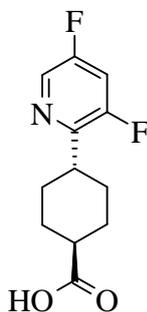
10

A una solución del cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:11) (0,570 g, 2,30 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (37%; 20 ml) se le añade en pequeñas porciones a 0-5°C el nitrito sódico (0,292 g, 4,23 mmoles). Se agita durante 20 minutos y se le añade el cloruro de cobre (I) (0,493 g, 4,83 mmoles) en una porción. Después de 10 minutos se calienta la mezcla reaccionante a 65°C (temperatura del baño de aceite). Se mantiene la temperatura a 65°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se ajusta el pH a 4 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (del 32%; 20 ml). Se extrae la fase acuosa de color verde con tres porciones de 75 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash a través de SiO₂ empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,424 g, 77%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 240 ([M+H]⁺).

15

20

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 9
ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico



25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:9) con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 240 ([M-H]⁻).

30

Compuestos intermedios hidrazida de la fórmula (II)

Procedimiento general (VIII): formación de hidrazida a partir de un ácido

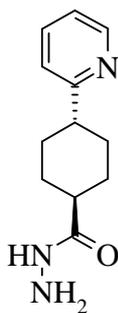
A una solución de un compuesto intermedio ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (IX) (1 eq.) y trietilamina (1,05 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (1,05 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade al líquido filtrado una solución fría de hidrazina hidratada (2 eq.) en metanol (0,2 M). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un compuesto intermedio hidrazida de la fórmula (II), que se emplea normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Procedimiento general (IX): formación de hidrazida a partir de un éster

Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula (VIII) (1 eq.) e hidrazina hidratada (2-6 eq.) en n-butanol (0,2-1 M). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un compuesto intermedio hidrazida de la fórmula (II), que se emplea normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Hidrazida 1

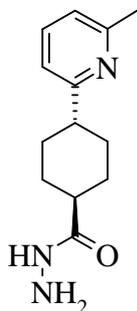
hidrazida del ácido trans-4-piridin-2-il-ciclohexano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 84 % a partir del trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 220 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 2

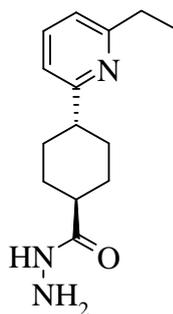
hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 44 % a partir del trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 3

hidrazida del ácido trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

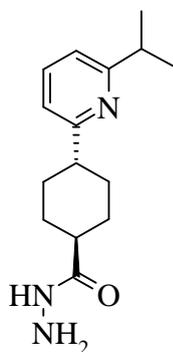


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66 % a partir del trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 248 ([M+H]⁺).

5

Hidrazida 4

hidrazida del ácido trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

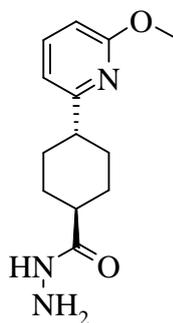


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 98 % a partir del trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 262 ([M+H]⁺).

15 Hidrazida 5

hidrazida del ácido trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



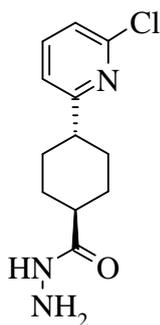
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 81 % a partir del trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 250 ([M+H]⁺).

Hidrazida 6

25

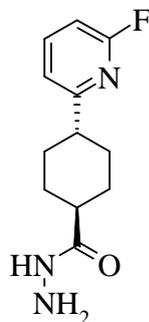
hidrazida del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 84 % a partir del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ([M+H]⁺)

Hidrazida 7

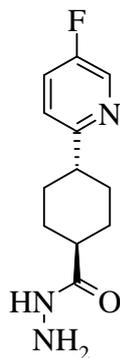
hidrazida del ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 92 % a partir del ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 238 ([M+H]⁺)

15 Hidrazida 8

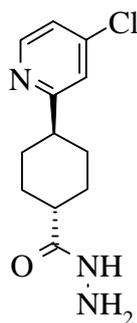
hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 69 % a partir del trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 238 ([M+H]⁺).

Hidrazida 9

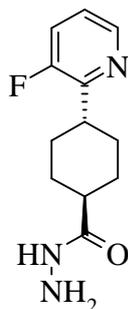
25 hidrazida del ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 74 % a partir del ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ([M+H]⁺)

Hidrazida 10

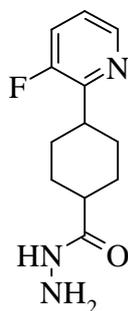
10 hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 238 ([M+H]⁺).

Hidrazida 11

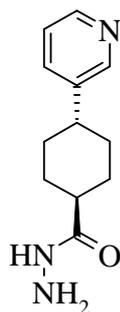
hidrazida del ácido cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico (7,8:1)



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 238 ([M+H]⁺).

25 Hidrazida 12

hidrazida del ácido trans-4-piridin-3-il-ciclohexano-carboxílico

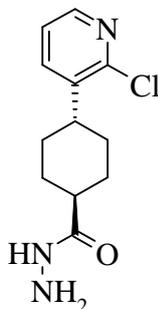


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 53 % a partir del trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 220 ($[M+H]^+$).

5

Hidrazida 13

hidrazida del ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico

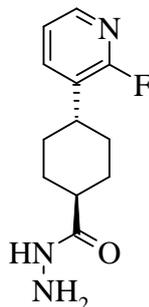


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97 % a partir del ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ($[M+H]^+$).

15 Hidrazida 14

hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico



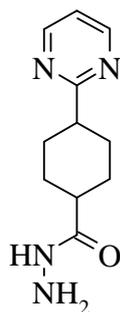
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 82 % a partir del ácido trans-4-(2-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 238 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 15

25

hidrazida del ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico

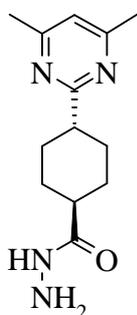


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 81 % a partir del ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 221 ($[M+H]^+$).

5

Hidrazida 16

hidrazida del ácido trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

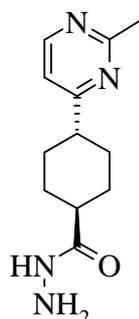


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 87 % a partir del trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

15 Hidrazida 17

hidrazida del ácido trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxílico

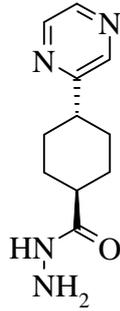


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 58 % a partir del trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

25 Hidrazida 18

hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxílico

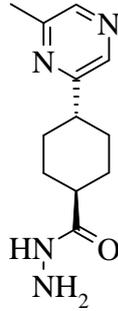


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX).

5

Hidrazida 19

hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

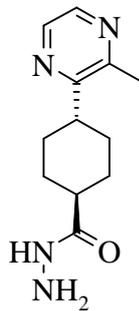


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 82 % a partir del trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 235 ([M+H]⁺).

15 Hidrazida 20

hidrazida del ácido trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



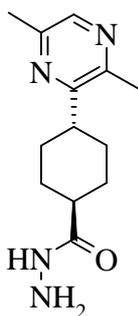
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73 % a partir del trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 235 ([M+H]⁺).

Hidrazida 21

25

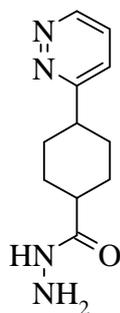
hidrazida del ácido trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 90 % a partir del trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

5 Hidrazida 22

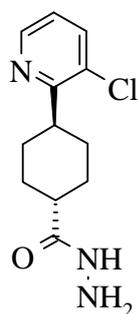
hidrazida del ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 221 ([M+H]⁺)

15 Hidrazida 23

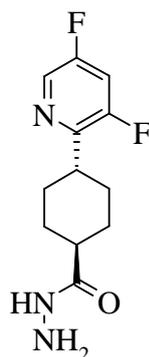
hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97 % a partir del ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ([M+H]⁺)

20 Hidrazida 24

25 hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 67 % a partir del ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 256 ($[M+H]^+$).

5

Compuestos intermedios tiolactama de la fórmula III

7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]di-azepina-4-carboxilato de tert-butilo

10 a) 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno

A una solución del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (80 g, 0,42 moles) y trietilamina (64 ml, 0,46 moles) en diclorometano (840 ml) se le añade por goteo el cloruro de tionilo (34 ml, 0,46 moles) durante un período de 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 32°C enfriando con un baño de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente (970 ml). Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 g, 99%) en forma de aceite marrón, que se emplea en el paso siguiente sin purificación. EM m/e: 205 (M^+).

15

b) (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo

Se calienta a reflujo durante 8 h una mezcla del 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno (85 g, 0,41 moles), clorhidrato del éster etílico de la glicina (70 g, 0,50 moles) y trietilamina (121,4 ml, 0,8665 moles) en etanol (1000 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente. Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 g, 99%) en forma de sólido amorfo de color marrón, que se emplea en el paso siguiente sin purificación. EM m/e: 273 ($M+H^+$).

20

c) [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo

Se agita a 0°C durante 2 h una solución del (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo (110 g, 0,403 moles), dicarbonato de di-tert-butilo (180 g, 0,807 moles) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,51 g, 0,0202 moles) en diclorometano (1200 ml) y después a temperatura ambiente durante 16 h más. Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (76,4 g, 51%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e: 373 ($M+H^+$).

25

30

d) [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo

A una solución del [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo (69,0 g, 0,186 moles) en acetato de etilo (1200 ml) se le añade el bromuro de cinc (8,5 g, 0,037 moles). Después de 15 minutos se purga la mezcla reaccionante con argón. Se añade el catalizador de paladio (al 10% sobre carbón activo, 7,9 g, 0,0074 moles) y se hidrogena la mezcla a presión atmosférica durante un período de aprox. 48 h hasta que se hayan consumido aprox. 13 l de gas hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se lava el líquido filtrado con dos porciones de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, cada una. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (60,6 g, 95,5%) en forma de sólido ceroso amarillo. EM m/e: 343 ($M+H^+$).

35

40

e) 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]di-azepina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución del [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo (60 g, 0,18 moles) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añade en pequeñas porciones a 5°C el tert-butóxido potásico (22 g, 0,19 moles) enfriando con un baño de agua-hielo. Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se le añaden agua (400 ml), una solución acuosa saturada de cloruro amónico (280 ml) y acetato de etilo (800 ml). Pasados 10 minutos se recoge el precipitado por filtración. Se separan las fases del líquido filtrado, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se reúne el residuo con el precipitado, que se ha recogido previamente por filtración, y se cristaliza en acetato de etilo caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (46 g, 88%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 295 ($M-H^+$).

45

50

f) 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]di-azepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo (41,1 g, 0,139 moles) y 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenilo) (31,5 g, 0,0763 moles) en tetrahidrofurano (1100 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo.

Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se cristaliza el residuo en etanol caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (37,5 g, 86,4%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e: 311 (M-H⁺).

5 7-fluor-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]di-azepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento comparable con arreglo a los procedimientos descritos antes para la síntesis del 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo empleando el alcohol 5-fluor-2-nitrobencílico en lugar del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico en el paso a). EM m/e: 297 (M-H⁺).

10

Procedimiento general (X): condensación de hidrazida y tiolactama para formar un triazol

Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de una hidrazida de la fórmula II (1-1,5 eq.) y una tiolactama de la fórmula III (1 eq.) en n-butanol (0,1-0,2 M). Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash, recogiendo el compuesto de la fórmula I. Si se emplea una tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que R¹ es tert-butoxicarbonilo), entonces se podrá eliminar térmicamente el grupo N-tert-butoxicarbonilo del producto triazol resultante de la fórmula I-1 de modo parcial o total, obteniéndose una amina secundaria de la fórmula I-2 además de o bien en forma de producto único.

15

20 Procedimiento general (XI-a): eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

Se calienta a 50°C durante 15-60 minutos una solución de un derivado N-BOC de la fórmula I-1 (1 eq.) en una solución metanólica 1,25 M o etanólica 1,5 M de cloruro de hidrógeno (10 - 20 eq. de HCl). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío, obteniéndose una amina secundaria de la fórmula I-2 en forma de sal clorhidrato. Opcionalmente puede obtenerse la base libre repartiendo la sal clorhidrato entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, p.ej. acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula I-2.

25

30

Procedimiento general (XI-b): eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

Se agita a temperatura ambiente durante 6-24 h una solución de un derivado N-BOC de la fórmula general I-1 (1 eq.) y ácido trifluoroacético (10-20 eq.) en diclorometano. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula I-2.

35

40 Procedimiento general (XII): N-alquilación reductora

Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla de un compuesto de la fórmula I-2 en forma de base libre o en forma de sal clorhidrato (1 eq., 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq. si se emplea la sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula I-2) y un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Se enfría a 0°C y se le añade el cianoborhidruro sódico (2-3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtiene un compuesto N-alquilo de la fórmula I.

45

50 Procedimiento general (XIII): N-metilación reductora

Se agita durante 0,5-2 h una mezcla de un compuesto de la fórmula I-2 en forma de base libre (1 eq., 0,1-0,2 M), acetato sódico (1,1 eq.), ácido acético (1,1 eq.) y una solución acuosa de formaldehído (del 36%, 1,4 eq.) en diclorometano. Se enfría a 0°C y se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (1,6 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtiene un compuesto N-metilo de la fórmula I-3.

55

Ejemplo 1

trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 480 ([M+H]⁺).

65

Ejemplo 2

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 380 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del diclorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 394 ([M+H]⁺)

Ejemplo 4

trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 77 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 494 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 394 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 408 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7

trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 48 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 508 ([M+H]⁺).

Ejemplo 8

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 408 ([M+H]⁺)

Ejemplo 9

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 67 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 422 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10

trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 55 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 522 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 422 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 12

trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 436 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 13
trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 40 % con arreglo al procedimiento general (X).

15 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e: 510 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 14

trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 53 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 410 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 15

trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 48 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 424 ([M+H]⁺).

30 Ejemplo 16
trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66 % con arreglo al procedimiento general (X).

35 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e: 514,5 ([M+H]⁺)

40 Ejemplo 17

trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ([M+H]⁺).

45 Ejemplo 18

trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 41 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 428 ([M+H]⁺).

50 Ejemplo 19
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 69 % con arreglo al procedimiento general (X).

55 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo.
EM m/e: 498 ([M+H]⁺).

60 Ejemplo 20

trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

65 Ejemplo 21

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 63 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 22

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 57 % con arreglo al procedimiento general (X).

10 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo.

EM m/e: 498 ([M+H]⁺)

Ejemplo 23

15 diclorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 24

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del diclorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 25

trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 5 % con arreglo al procedimiento general (X).

30

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 514 ([M+H]⁺).

35 Ejemplo 26

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 87 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ([M+H]⁺).

40

Ejemplo 27

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 35 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 428 ([M+H]⁺).

45

Ejemplo 28

trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 64 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo.

EM m/e: 498 ([M+H]⁺).

55

Ejemplo 29

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 99 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

60

Ejemplo 30

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

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

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

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 18 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 426 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32

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

10 Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), acetona (0,019 ml, 0,251 mmoles) y ácido acético (0,014 ml, 0,25 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,3 ml) y después se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (58,6 mg, 0,276 mmoles). Se agita durante 20 h más y se trata con metanol (1 ml) y N-etildiisopropilamina (0,044 ml, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos y se concentra con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado
15 (40 mg, 72%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 440 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 36 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y ciclobutanona con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 452 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34

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

25 Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), carbonato de cesio (81,9 mg, 0,251 mmoles) y trifluormetanosulfonato de 2,2-difluoretilo (53,8 mg, 0,251 mmoles) en acetonitrilo (0,6 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases.
30 Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico)/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (24 mg, 37%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 462 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

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

35 Se calienta a 70°C durante 20 h una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), carbonato de cesio (81,9 mg, 0,251 mmoles) y éter de metilo y 2-bromoetilo (0,024 ml, 0,25 mmoles) en acetonitrilo (0,6 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre una
40 mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (13 mg, 23%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e: 456 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36

trans-(2-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-etil)-metil-amina

45 Se calienta a 70°C durante 20 h una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), carbonato de cesio (246 mg, 0,754 mmoles) y clorhidrato del cloruro de 2-metilaminoetilo (65,4 mg, 0,503 mmoles) en acetonitrilo (1,3 ml). Se añaden más
50 porciones de carbonato de cesio (246 mg, 0,754 mmoles) y clorhidrato del cloruro de 2-metilaminoetilo (65,4 mg, 0,503 mmoles) y se calienta la mezcla a 70°C durante 20 h más. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico)/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sal formiato. Se reparte la sal entre acetato de etilo (15 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 15 ml de acetato de
55 etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg, 25%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 455 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37

trans-1-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-etanona

60 A una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,18 ml, 0,251 mmoles). Se agita durante 20 h y se reparte entre una
65 mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP

preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (7 mg, 12%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 440 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38

5 trans-1-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxi-etanona
Se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos una solución de ácido glicólico (11,5 mg, 0,151 mmoles) y HATU (57,3 mg, 0,151 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se le añaden sucesivamente el trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y la N-etildiiso-propilamina (0,053 ml, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Por HPLC-RP
10 preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (41 mg, 71%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 456 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39

15 formiato de la trans-1-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-2-dimetilamino-etanona
Se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos una solución de N,N-dimetilglicina (11,5 mg, 0,151 mmoles) y HATU (57,3 mg, 0,151 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se le añaden sucesivamente el trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y la N-etildiiso-propilamina (0,053 ml, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Por HPLC-RP
20 preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (51 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 483 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40

25 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metanosulfonil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno
A una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,20 ml, 0,25 mmoles). Se agita durante 20 h y se reparte entre una mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP
30 preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (46 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 476 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41

35 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno-5-sulfónico
A una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y trietilamina (0,035 ml, 0,251 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de dimetil-sulfamoilo (0,27 ml, 0,251 mmoles). Se agita durante 20 h y se trata con metanol (0,5 ml). Se concentra la mezcla con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (39 mg, 61%) en forma de sólido blanco. EM
40 m/e: 505 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

45 trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 60 % con arreglo al procedimiento general (X).
Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: 7-fluor-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
50 EM m/e: 482 ([M+H]⁺).

Ejemplo 43

trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % a partir del trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo
55 al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44

trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo
60 al procedimiento general (XII). EM m/e: 396 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

65 cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 51 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico (7,8:1)
 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
 EM m/e: 498 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 46

cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 78 % a partir del cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 47

cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88 % a partir del cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 48

trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 81 % con arreglo al procedimiento general (X).

20

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico
 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
 EM m/e: 480 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 49

trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 94 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 380 ([M+H]⁺)

30

Ejemplo 50

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 394 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 51

trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 84 % con arreglo al procedimiento general (X).

40

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico
 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
 EM m/e: 514 ([M+H]⁺).

45

Ejemplo 52

trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 98 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ([M+H]⁺).

50

Ejemplo 53

trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 428 ([M+H]⁺).

55

Ejemplo 54

trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 65 % con arreglo al procedimiento general (X).

60

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico
 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
 EM m/e: 498 ([M+H]⁺).

65

Ejemplo 55

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

Ejemplo 56

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 53 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ([M+H]⁺).

Ejemplo 57

trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y

Ejemplo 58

cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtienen el trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (X) después de realizar la separación cromatográfica.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 19 %. EM m/e: 481 ([M+H]⁺).

Se obtiene el cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 36 %. EM m/e: 481 ([M+H]⁺).

Ejemplo 59

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ([M+H]⁺).

Ejemplo 60

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 77 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

Ejemplo 61

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 95 % a partir del cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ([M+H]⁺).

Ejemplo 62

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 21 % a partir del cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63

trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 509 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 409 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 65

trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 62 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 423 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 66
trans-8-cloro-1-[4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 61 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 495 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 67

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 68
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 409 ([M+H]⁺).

Ejemplo 69

trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 41 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 481 ([M+H]⁺).

40 Ejemplo 70

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ([M+H]⁺).

45 Ejemplo 71
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

Ejemplo 72

trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 495 ([M+H]⁺).

60 Ejemplo 73
trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

65

Ejemplo 74

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 409 ([M+H]⁺).

Ejemplo 75

trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 50 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tirolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 495 ([M+H]⁺).

Ejemplo 76

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

Ejemplo 77

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 409 ([M+H]⁺).

Ejemplo 78

trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 72 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tirolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 509 ([M+H]⁺).

Ejemplo 79

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 409 ([M+H]⁺).

Ejemplo 80

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 24 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 423 ([M+H]⁺).

Ejemplo 81

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

a) cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 59 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico

Tirolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 481 ([M+H]⁺).

b) clorhidrato del cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ([M+H]⁺).

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 15 % a partir del clorhidrato del cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82

trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e: 514 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 83

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 99 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo

15 al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 84

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno con arreglo al procedimiento general (XIII). EM m/e: 428 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 85

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

30 EM m/e: 516 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 86

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 416 ($[M+H]^+$).

35

Ejemplo 87

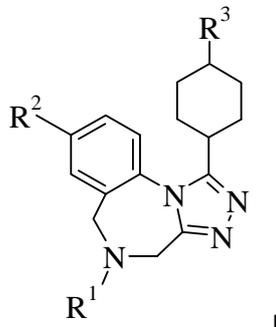
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno con arreglo al procedimiento general (XIII). EM m/e: 430 ($[M+H]^+$).

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- 10 i) H,
 ii) -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
 iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
 15 iv) -C(O)-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
 v) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆;
 vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
 20 vii) S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en el que
 q es el número 0 ó 1,
 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱ y Rⁱⁱ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,
 25 viii) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que
 r es el número 1, 2 ó 3,
 Rⁱⁱⁱ y R^{iv} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱⁱⁱ y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, y
 30 ix) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que
 s es el número 1, 2 ó 3,
 R^v y R^{vi} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² es halógeno; y

R³ es un anillo heteroarilo de 6 eslabones, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por:

- 50 i) H,
 ii) -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C₁₋₆,

- iii) $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir,
 iv) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 OH,
 v) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir;
 vi) cicloalquilo sin sustituir,
 5 vii) $S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, en el que q es el número 0,
 R^i y R^{ii} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} ,
 viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en el que r es el número 2,
 R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , y
 10 ix) $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, en el que s es el número 1,
 R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .
3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por
 i) H,
 15 ii) alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por
 halógeno y alcoxi C_{1-6} , y
 iii) cicloalquilo sin sustituir.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por
 H, metilo, etilo, isopropilo, 2,2-difluor-etilo, 2-metoxi-etilo y ciclobutilo.
 20
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 es cloro.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 se elige entre el grupo formado por
 i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por
 25 halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,
 ii) pirazinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} ,
 iii) piridazinilo sin sustituir y
 iv) pirimidinilo, sin sustituir o sustituir por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} .
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^3 es
 i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por
 30 halógeno y alquilo C_{1-6} o
 ii) pirazinilo sin sustituir.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^3 se elige entre el grupo formado por
 35 piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-
 fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, elegido entre el grupo formado por:
 40 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 45 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-
 il)etanona,
 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-
 50 hidroxietanona,
 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-
 (dimetilamino)etanona, formiato,
 2-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-
 metiletanamina,
 55 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 60 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 65 azepina,
 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

cis-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-
 carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 5 azepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 10 azepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1,4]diazepina,
 15 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-
 5(6H)-sulfonamida,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 20 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 25 azepina,
 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il)-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, diclorhidrato,
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il)-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 30 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 35 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de
 40 tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,
 45 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 50 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 55 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 60 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 65 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-((1R,4S)-4-(3-fluor-piridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 5 trans-8-cloro-5-etil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 10 trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 15 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 20 trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
 trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
 25 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 30 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo y
 trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

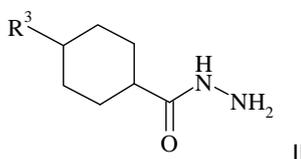
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, elegido entre el grupo formado por:

- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · 2HCl,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 40 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 diclorhidrato trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 45 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 50 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 55 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piracin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenz[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenz[e]azuleno y
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenz[e]azuleno.

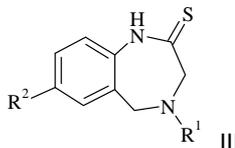
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, elegido entre el grupo formado por:

- 60 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · 2 HCl,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 65 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,

- 5 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-
 azepina,
 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 10 [1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
 [1,4]diazepina y
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.
- 15 12. Un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11,
 que consiste en el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



- 20 con un compuesto de la fórmula III



- 25 para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
13. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 30 14. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 35 15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 40 16. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-15, que es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.