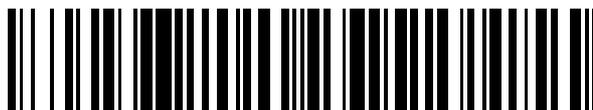


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 450**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 471/18** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 11757858 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2755973**

54 Título: **4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas sustituidas, su uso como medicamento, y preparaciones farmacéuticas que las comprenden**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2016**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BIALY, LAURENT;  
LORENZ, KATRIN;  
WIRTH, KLAUS;  
STEINMEYER, KLAUS;  
HESSLER, GERHARD;  
PERNERSTORFER, JOSEF y  
BRENDEL, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

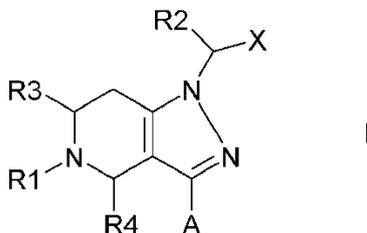
**ES 2 559 450 T3**

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

4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas sustituidas, su uso como medicamento, y preparaciones farmacéuticas que las comprenden

La invención se refiere a compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de la fórmula I,



5 Los compuestos de fórmula I actúan sobre el canal de potasio TASK-1 (KCNK3). Los compuestos son adecuados para el tratamiento de varias patologías, y particularmente adecuados como ingredientes activos antiarrítmicos, en particular para el tratamiento y profilaxis de arritmias auriculares, por ejemplo fibrilación auricular (AF) o aleteo auricular.

10 Los canales de potasio son proteínas de membrana generalizadas que, debido a sus influencias sobre los potenciales de la membrana celular, desempeñan un papel importante en muchos procesos fisiológicos. Dentro de las diversas clases de los canales de potasio, se realiza una distinción en base a su estructura molecular entre tres grandes grupos que se caracterizan por el número de los dominios transmembránicos (2, 4 o 6). El grupo de los canales de potasio con cuatro segmentos transmembránicos está delimitado de los otros dos por que sus representantes tienen cada uno dos dominios de poro, que es por lo que estos canales también se denominan como canales  $K_{2P}$  (Coetzee W.J. et al; Molecular diversity of  $K^+$  channels; Ann. New York Acad. Sci. 1999 (868), 233-285). En términos funcionales, los canales  $K_{2P}$  se caracterizan por que las corrientes de "fuga" o "de fondo" fluyen a su través, lo que desempeña un papel importante para el potencial de membrana en reposo y por tanto la excitabilidad de las células nerviosas o musculares.

20 Una familia que es de particular interés entre los canales  $K_{2P}$  es aquella de los canales TASK (tándem de dominios P en un canal de  $K^+$  rectificador entrante débil, canales de  $K^+$  sensibles a ácido relacionados con [TWIK]), que incluyen el subtipo TASK-1, TASK-3, y TASK-5 (D.A. Bayliss, P. Barrett, Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 29(11), 566-575). Otros términos usados en la bibliografía para los genes subyacentes son KCNK3 o K2P3.1 (TASK-1), KCNK9 o K2P9.1 (TASK-3) y KCNK15 o K2P15.1 (TASK-5). La homología más grande dentro de esta familia la poseen los canales TASK-1 y TASK-3, con una identidad de aminoácidos de más de 50%. La dimerización de los canales  $K_{2P}$  forma canales de potasio funcionales con un total de cuatro unidades de poro. Las corrientes que fluyen a través de estos canales se denominan en la bibliografía como corriente  $IK_{so}$ . Además de una homodimerización de, por ejemplo, dos proteínas TASK-1 o dos proteínas TASK-3, también es posible en este contexto la heterodimerización de TASK-1 y TASK-3 (Berg A.P., Talley E.M., Manger J.P., Bayliss D.A.; Motoneurons express Heteromeric TWIK-related acid-sensitive  $K^+$  (TASK) Channels containing TASK-1 (KCNK3) and TASK-3 (KCNK9) subunits; J. Neuroscience 2004 (24), 6693 - 6702).

35 Los canales TASK son importantes en particular por su dependencia muy fuerte del pH extracelular en el intervalo fisiológico (pK aprox. 6,5-7,5). Los canales son inhibidos a pH ácido, y son activados a pH alcalino. Dada esta dependencia del pH, la función fisiológica de un sensor que traduce pequeñas cargas en el pH extracelular a señales celulares correspondientes se adscribe a los canales TASK (Duprat F., Lesage F., Fink M., Reyes R., Heurteaux C., Lazdunski M.; TASK, a human background  $K^+$  channel to sense external pH variations near physiological pH; EMBO J. 1997 (16), 5464 - 5471; Patel A.J., Honore E.; Properties and modulation of mammalian 2P domain  $K^+$  channels; Trends Neurosci. 2001 (24), 339 - 346).

40 Los ratones genosuprimidos para TASK-1 muestran un fenotipo leve, y se han descrito y parecen tener generalmente buena salud y muestran un comportamiento de reproducción normal (Journal of Neuroscience (2005), 25(49), 11455-11467).

45 TASK-1 es expresada en el cerebro y también en los ganglios de la raíz posterior y en algunos tejidos periféricos, por ejemplo páncreas, placenta, útero, pulmón, corazón, riñón, intestino delgado y estómago. Además, TASK-1 se ha detectado en las células quimiosensibles del tronco encefálico y de los cuerpos carotídeos, y también en las neuronas motoras del nervio hipogloso (Medhurst A.D., Rennie G., Chapman C.G., Meadows H., Duckworth M.D., Kelsell R.E., Glover I.I., Pangalos M.N.; Distribution analysis of human two pore domain potassium channels in tissues of the central nervous system and periphery; Mol. Brain Res. 2001 (86), 101 - 114).

50 Las corrientes eléctricas que son causadas por canales de potasio TASK-1 se han detectado en neuronas motoras del nervio hipogloso, un nervio craneal motor que posee la función más importante para el mantenimiento y permeabilidad de las vías respiratorias superiores, y locus cerúleo. Se ha encontrado que los canales TASK-1 están

implicados en la regulación respiratoria en neuronas respiratorias del tronco encefálico, en cuerpos carotídeos y en neuronas motoras del nervio hipogloso, y también en células neuroepiteliales del pulmón. En el caso de respiración inadecuada (hipoxia, respiración impedida) y en el caso de estrés físico, ya sea mediante una elevación en la concentración de CO<sub>2</sub> y la acidosis resultante o mediante metabolitos ácidos, se produce una reducción del pH y por tanto un bloqueo de los canales TASK-1 dependientes del pH. Esto despolariza las células, lo que conduce a la activación de las neuronas implicadas en la regulación respiratoria (Buckler K.J., Williams B.A., Honore E.; An oxygen-, acid-and anaesthetic-sensitive TASK-like background potassium channel in rat arterial chemoreceptor cells; J. Physiol. 2000 (525), 135 - 142; Bayliss D.A., Talley E.M., Sirois J.E., Lei Q.; TASK-1 is a highly modulated pH-sensitive "leak" K<sup>+</sup> channel expressed in brainstem respiratory neurons; Respiration Physiology 2001 (129), 159 - 174).

Un incremento en la actividad de neuronas quimiosensibles junto con una activación de las neuronas motoras del nervio hipogloso a través del bloqueo del canal TASK-1 puede estimular la respiración y estabilizar simultáneamente las vías respiratorias superiores para protegerlas del colapso y la oclusión. Además, el ronquido se puede inhibir estabilizando las vías respiratorias superiores mediante un incremento en la actividad del músculo faríngeo. Por lo tanto, el bloqueo de los canales iónicos TASK-1 es útil en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo de apnea del sueño (Brendel, J.; Goegelien, H.; Wirth, K.; Kamm, W., documento WO2007/124849).

En células granulosas cultivadas del cerebelo, se ha mostrado que la inactivación genética de canales TASK ocasiona acción neuroprotectora (Lauritzen I., Zanzouri M., Honoré E., Duprat F., Ehrenguber M.U., Lazdunski M., Patel A.J.; K<sup>+</sup>-dependent cerebellar granule neuron apoptosis - Role of Task leak K<sup>+</sup> channels; J. Biol. Chem. 2003 (278), 32068-32076). También se ha mostrado que los canales TASK-1 son responsables de la muerte celular programada (apoptosis) en células granulosas, y que la muerte celular se puede evitar bloqueando el TASK-3. De este modo, el desarrollo de inhibidores específicos de los canales TASK-1/3 puede ser útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (Patel A.J., Lazdunski M., The 2P-domain K<sup>+</sup> channels: role in apoptosis and tumorigenesis, Pflugers Arch. 2004 (448), 261-273).

Se ha señalado que TASK-1 es relevante para establecer el potencial de membrana en reposo y compensar la excitabilidad neuronal que es expresada en células T y neuronas, y es un modulador clave de la inmunidad de células T y neurodegeneración en inflamación del sistema nervioso central autoinmune. Tras inducir encefalomiелitis autoinmune experimental, un modelo experimental que imita la esclerosis múltiple, los ratones TASK1(-/-) mostraron una gravedad clínica significativamente reducida y una degeneración axonal marcadamente reducida en comparación con los controles de tipo salvaje. Las células T de ratones TASK1(-/-) presentaron proliferación de células T y producción de citocinas alteradas, mientras que el repertorio inmune es de otro modo normal. Además de estos efectos sobre las respuestas de células T sistémicas, TASK1 muestra un efecto neuroprotector independiente que se demostró usando tanto un modelo de rebanadas de cerebro preparadas intensamente cocultivadas con células T activadas, así como experimentos de cultivo in vitro con nervios ópticos aislados. El bloqueo preventivo de TASK1 mejoró significativamente la encefalomiелitis autoinmune experimental tras la inmunización y redujo significativamente la gravedad de la enfermedad, y fue capaz de reducir la pérdida progresiva de volumen parenquimatoso del cerebro según se evaluó mediante formación de imágenes por resonancia magnética. De este modo, los bloqueadores de TASK-1 son compuestos potentes útiles para la terapia de trastornos inflamatorios y degenerativos del sistema nervioso central (Bittner Stefan; Meuth Sven G; Gobel Kerstin; Melzer Nico; Herrmann Alexander M; Simon Ole J; Weishaupt Andreas; Budde Thomas; Bayliss Douglas A; Bendszus Martin; Wiendl Heinz, Brain: a journal of neurology (2009), 132(Pt 9), 2501-16).

TASK-1, un miembro de la familia de canales de potasio de dominio de dos poros (K2P), ha surgido recientemente como una diana para el tratamiento farmacológico de fibrilación auricular. Los canales de potasio del dominio de dos poros (K2P) median corrientes de potasio de fondo, estabilizando el potencial de membrana en reposo y acelerando la repolarización del potencial de acción. En el corazón, se ha mostrado que los canales TASK-1 desempeñan un papel en la repolarización cardíaca (Basic Res Cardiol. 2011 Jan; 106(1):75-87, Putzke C, Wemhöner K, Sachse FB, Rinné S, Schlichthörl G, Li XT, Jaé L, Eckhardt I, Wischmeyer E, Wulf H, Preisig-Müller R, Daut J, Decher N (2007), Cardiovascular Research, 75: 59-68).

La fibrilación auricular (AF) y el aleteo auricular son un trastorno del ritmo cardíaco extremadamente común que provoca morbilidad sustancial y contribuye a la mortalidad (Journal of Clinical Invest. 2011; 121 (8):2955-2968). Los enfoques terapéuticos actualmente disponibles tienen limitaciones importantes, incluyendo eficacia limitada y efectos secundarios potencialmente serios tales como inducción de arritmia ventricular maligna o efectos inotrópicos negativos. La aparición de AF aumenta con la edad, y frecuentemente conduce a secuelas fatídicas tales como apoplejía. Los antiarrítmicos de clase I y III en uso actualmente reducen la tasa de recidiva de AF, pero se usan solamente hasta un grado limitado debido a sus efectos secundarios proarrítmicos potenciales y a su eficacia limitada. La incidencia cada vez mayor de AF acentúa la importancia de identificar tratamientos apropiados, particularmente fármacos, que sean seguros, eficaces, y estén asociados con resultados clínicos mejorados.

Se ha mostrado que en la fibrilación y aleteo auriculares, el mecanismo de reentrada desempeña un papel importante en la inducción y mantenimiento de la arritmia. Tales reentradas u ondas reentrantes aparecen cuando el tejido cardíaco tiene una baja velocidad de conducción y, al mismo tiempo, períodos refractarios cortos. El incremento del período refractario miocárdico prolongando el potencial de acción es un mecanismo conocido para

terminar arritmias o para prevenir que se desarrollen (T. J. Colatsky et al., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action"). La duración del potencial de acción está determinada esencialmente por el grado de corrientes de K<sup>+</sup> repolarizantes que salen de las células a través de los diversos canales de K<sup>+</sup>. TASK-1 constituye una de esas corrientes de potasio repolarizantes. Su inhibición prolonga el potencial de acción, y de ese modo la refractividad.

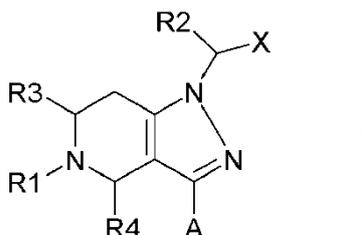
La mayoría de los antiarrítmicos de clase III conocidos (por ejemplo, dofetilida, E4031 y d-sotalol) bloquean predominante o exclusivamente el canal de potasio que se activa rápidamente I<sub>Kr</sub>, que se puede detectar tanto en células del ventrículo humano como en la aurícula. Se ha encontrado que estos compuestos tienen un mayor riesgo proarrítmico a frecuencias cardíacas que son bajas o normales, y en particular se han observado arritmias denominadas taquicardia ventricular en entorchado (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"). Aparte de este riesgo proarrítmico, se ha encontrado que la eficacia terapéutica de los bloqueadores de I<sub>Kr</sub> disminuye en las condiciones de taquicardia (remodelación auricular taquicárdica eléctrica).

Se ha demostrado que la expresión de TASK-1 en el corazón humano está restringida a las aurículas, con ninguna o muy poca expresión en los ventrículos. Una ventaja adicional es que la expresión de TASK-1 no está reducida sino que incluso ligeramente incrementada en pacientes con fibrilación auricular en comparación con pacientes con ritmo sinusal; por el contrario, se ha dado a conocer una expresión reducida de otros canales de K<sup>+</sup> auriculares en pacientes con fibrilación auricular en comparación con pacientes con ritmo sinusal: véase, por ejemplo, Basic. Res. Cardiol. 2003, 98, 137-148, JACC Vol. 37, No. 3, 2001). De este modo, TASK-1 todavía se expresa en la población de pacientes diana (Journal of Molecular Medicine 2004, 308-316; European Journal of Physiology 2005, 450, 201-208, documento WO 2005/016965; Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005).

A pesar de la gran importancia fisiológica de los canales TASK, solamente se conocen hasta la fecha en la bibliografía muy pocos moduladores farmacológicos de estos canales. Se ha señalado que se puede lograr una activación del canal TASK-1 mediante concentraciones terapéuticas del anestésico inhalable halotano e isoflurano (Patel A.J., Honoré E., Lesage F., Fink M., Romey G., Lazdunski M.; Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K<sup>+</sup> channels; Nature Neurosci. 1999 (2), 422-426). Además, en el estado de la técnica se describen algunos bloqueadores de Kv1.5 que también inhiben el canal TASK-1 (Brendel, J.; Goegelien, H.; Wirth, K.; Kamm, W., documento WO2007/124849, Brendel, J.; Englert, H. C.; Wirth, K.; Wagner, M.; Ruxer, J.-M.; Pilorge, F., documento WO 2006/136304). Se ha señalado que A1899, un bloqueador de Kv1.5 previamente descrito (Peukert, S., Brendel, J., Pirard, B., Brueggemann, A., Below, P., Kleemann, H.-W., Hemmerle, H., Schmidt, W.; Identification, Synthesis, and Activity of Novel Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.5; Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(4), 486-498) es un bloqueador de TASK-1 (Streit, A. K.; Netter, M. F., Kempf, F., Walecki, M., Rinne, S., Bollepalli, M. K.; Preisig-Mueller, R.; Renigunta, V.; Daut, J.; Baukowitz, T.; Sansom, M. S. P.; Stansfeld, P. J.; Decher, N.. A Specific Two-pore Domain Potassium Channel Blocker Defines the Structure of the TASK-1 Open Pore; Journal of Biological Chemistry (2011), 286(16), 13977-13984). También la araquidonamida anandamida (un ligando endógeno del receptor de cannabinoides) y su homólogo metanandamida se han descrito como bloqueadores de TASK-1 (Maingret F., Patel A.J., Lazdunski M., Honoré E.; The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K<sup>+</sup> channel TASK-1; EMBO J. 2001 (20), 47-54). Se ha afirmado que doxapram, que se usa para el tratamiento de trastornos respiratorios, es un bloqueador de TASK-1 (Cotten J.F., Keshavaprasad B., Laster M.J., Eger E.I., Yost C.S.; The Ventilatory Stimulant Doxapram Inhibits TASK Tandem Pore (K<sub>2P</sub>) Potassium Channel Function but Does Not Affect Minimum Alveolar Anesthetic Concentration; Anesth. Analg. 2006 (102) 779-785).

El documento EP 0086422 A2 describe algunos compuestos de tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina N-acetilados. Sin embargo, no se ha descrito allí ninguna actividad biológica para estos compuestos.

De este modo, una meta de la presente invención es proporcionar inhibidores de TASK-1 eficientes adecuados para el tratamiento y prevención de afecciones relacionadas con TASK-1. La presente invención se refiere a bloqueadores de TASK-1 de la fórmula I



en la que

A = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

5 X = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

10 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o en la que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

15 R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

20 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

25 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

30 en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

35 y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y X es un resto de fenilo, el resto de A no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-tiofenilo o 4-metil-tiofenilo, y

40 con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos, en los que

A = fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

5 X = un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

10 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

15 R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

20 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

25 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado con un resto por OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

30 en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos preferidos son, en los que

A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

40 X = un heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo,

en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

5 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

10 y en los que

R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, fenilo, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

15 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

20 en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-

en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

25 en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi; y

30 R7 = H, metilo-, etilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Particularmente, compuestos preferidos son, en los que

A = fenilo,

35 en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

X = un heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo,

40 en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, metilo, etilo, ciclopropilo;

R3 y R4 = H, y

R5 = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos, en los que

A = un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que el heteroarilo está sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,

10 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

X = fenilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

15 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

20 o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

25 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

30 en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

35 en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

40 y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que A no sea 4-metiltiofenilo si en los compuestos de fórmula I R5 es metilo y R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo.

Los compuestos preferidos son, en los que

A = 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

en el que los restos de piridilo están sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

5 X = fenilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

en el que estos restos están sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

10 R2 = H, metilo, etilo, ciclopropilo;

R3 y R4 = H; y

R5 = H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo,

o en los que

R5 = ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

15 o en el que

R5 = alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, o OCF<sub>3</sub>,

o en los que

R5 = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

o en los que

20 R5 = fenilo o fenilometilo-,

en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-;

o en los que,

R5 = R7R6N-, en el que

25 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi; y

R7 = H, metilo-, etilo;

o en los que

30 R5 = heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

35 en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

o en los que

R5 = un heterociclo alifático,

40 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo y tetrahidrofurano, tetrahidropirano, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos, en los que

A es igual a fenilo,

en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

10 X es igual a fenilo,

en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

15 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

20 R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

25 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

30 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

35 en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

40 con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y X es un resto de fenilo, el resto de A no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo o 3-trifluorometil-fenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo.

Los compuestos preferidos son, en los que

A = fenilo,

5 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

X = fenilo,

10 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R1 = R5-C(=O)- o metil-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

15 o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en los que

20 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, metil-SO<sub>2</sub>-,

o en los que

25 R5 es igual a H;

o en los que

R5 es igual a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

o en los que

R5 es igual a alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-,

30 o en los que R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

o en los que

R5 es igual a fenilo- o fenilometilo-,

en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-, y

35 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en los que

R5 es igual a R7R6N-, en el que

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de hidroxilo, metoxi o etoxi, y

40 R7 = H, metilo-, etilo-

o en los que

R5 es igual a un heterociclo alifático,

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y

5 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos particularmente preferidos son, en los que

10 A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

X = fenilo,

15 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R1 = R5-C(=O)-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

20 R4 = H, metilo-;

o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en los que

R5 es igual a alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),

25 y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula I, en la que

A = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

30 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

X = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

35 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R5-C(=O)- o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

40 R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o R3,R4 forman juntos un puente de alquileno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

y en los que

R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo ( $C_1-C_6$ )-, en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

5 en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br,  $CF_3$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )-, alquil ( $C_1-C_6$ )-O-, CN, alquil ( $C_1-C_2$ )- $SO_2$ -,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en los que R5 es metilo,

10 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo, A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y con la condición de que si  
15 en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea un 4-fluoro-fenilo, y

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 4-metil-tiofenilo, 2-tiofenilo, y

20 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea fenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, o 4-acetoxifenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, y/o en los que

R5 es igual a H, alquilo ( $C_2-C_6$ ),  $CF_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CFH_2$ ,

en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo puede estar reemplazado con flúor;

25 o en los que

R5 es igual a cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ )-, con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

o en los que

R5 es igual a alquilo ( $C_1-C_4$ )-O- o alquilo ( $C_1-C_4$ )-S-,

30 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en los que

R5 es igual a alquilo ( $C_1-C_4$ )-O-alquilo ( $C_1-C_2$ )-, HO-alquilo ( $C_1-C_4$ )-,

o en los que

R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo ( $C_1-C_4$ )-,

35 en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br,  $CF_3$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )-, alquil ( $C_1-C_6$ )-O-, CN, alquil ( $C_1-C_2$ )- $SO_2$ -, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonil-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo;

40 o en los que

R5 es igual a R7R6N-, en el que

R6 = H, alquilo ( $C_1-C_4$ )-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi, y

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

o en los que

R5 es igual a un heterociclo alifático,

5 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

10 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo.

Los compuestos preferidos son, en los que

A = fenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

15 X = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

o

20 piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo,

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

25 R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en los que

30 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

35 en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, metil-SO<sub>2</sub>-,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en los que R5 es metilo,

40 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo, A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea un 4-fluoro-fenilo, y con la condición

de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-tiofenilo, 4-metiltiofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo o 4-etoxi-fenilo, y

5 o en los que

R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>;

o en los que

R5 es igual a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

10 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

o en los que

R5 es igual a alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en los que

15 R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en los que

R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

20 en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonyl-fenilo, 4-metilsulfonyl-fenilo;

o en los que

25 R5 es igual a R7R6N-, en el que

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de hidroxil, metoxil o etoxil, y

R7 = H, metilo-, etilo-

o en los que

30 R5 es igual a un heterociclo alifático,

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

35 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo.

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Otros compuestos preferidos son, en los que

A es igual a fenilo,

en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

X es igual a fenilo,

- 5 en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

- 10 R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o en los que R3 y R4 forman juntos un puente de alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

y en los que

- 15 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

- 20 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en los que R5 es metilo,

- 25 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo, A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea un 4-fluoro-fenilo, y

- 30 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 4-metil-tiofenilo, 2-tiofenilo, y

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea fenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, o 4-acetoxifenilo, y

- 35 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2 es metilo, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, y

o en los que

R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>,

en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo puede estar reemplazado con flúor;

o en los que

- 40 R5 es igual a cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

o en los que

R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

- en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;  
o en los que  
R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,  
o en los que
- 5 R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,  
en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-, y  
en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,  
10 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonil-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo;  
o en los que  
R5 es igual a R7R6N-, en el que  
R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi, y
- 15 R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-  
o en los que  
R5 es igual a un heterociclo alifático,  
en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y
- 20 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y  
en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,  
con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo.
- 25 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,  
en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-,  
y  
en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;  
R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;
- 30 en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor.  
Compuestos particularmente preferidos son los compuestos de fórmula I, en la que  
A = fenilo,  
en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;
- 35 X = fenilo,  
en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,  
R1 = R5-C(=O)- o metil-SO<sub>2</sub>-;
- 40 R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;  
R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

o en la que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en la que

5 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, metil-SO<sub>2</sub>-,

10 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en la que R5 es metilo,

15 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y

20 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo, A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea un 4-fluoro-fenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-tiofenilo, 4-metiltiofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo o 4-acetoxifenilo, y

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2 es metilo, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, y

25 o en la que

R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>;

o en la que

R5 es igual a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

30 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

o en la que

R5 es igual a alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en la que

35 R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en la que

R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

40 en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonil-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo;

o en la que

R5 es igual a R7R6N-, en el que

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de hidroxilo, metoxi o etoxi, y

R7 = H, metilo-, etilo-

5 o en la que

R5 es igual a un heterociclo alifático,

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y

10 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

15 y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos preferidos adicionales adecuados como inhibidores de TASK-1 son compuestos de fórmula I, en la que

A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

20 X = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R1 = R5-C(=O)-;

25 R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

o en la que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en la que

30 R5 es igual a alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>);

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Los radicales alquilo tienen entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los radicales alquilo también pueden ser de cadena lineal o ramificados si están sustituidos o están presentes en otros radicales, por ejemplo en un radical alquiloxi (radical alcoxi) o en un radical alquilo fluorado. Los ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de hidrógeno en los radicales alquilo pueden ser sustituidos por átomos de flúor. Los radicales alquilo fluorados preferidos son CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H y CFH<sub>2</sub>. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquiera posiciones. Los radicales alquilo preferidos son metoxi y etoxi.

40 Estas explicaciones con respecto a radicales alquilo se aplican de forma correspondiente a radicales alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de la fórmula I están enlazados a dos grupos adyacentes, o ligados a dos grupos, y pueden ser considerados como radicales alquilo divalentes (radicales alcanodiilo, radicales alquilenos), como en el caso de la parte alquílica de un grupo alquilo sustituido, por ejemplo el grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-oxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- o el grupo heteroaril-alquilo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en cuyos grupos e igualmente en otros grupos el guión terminal

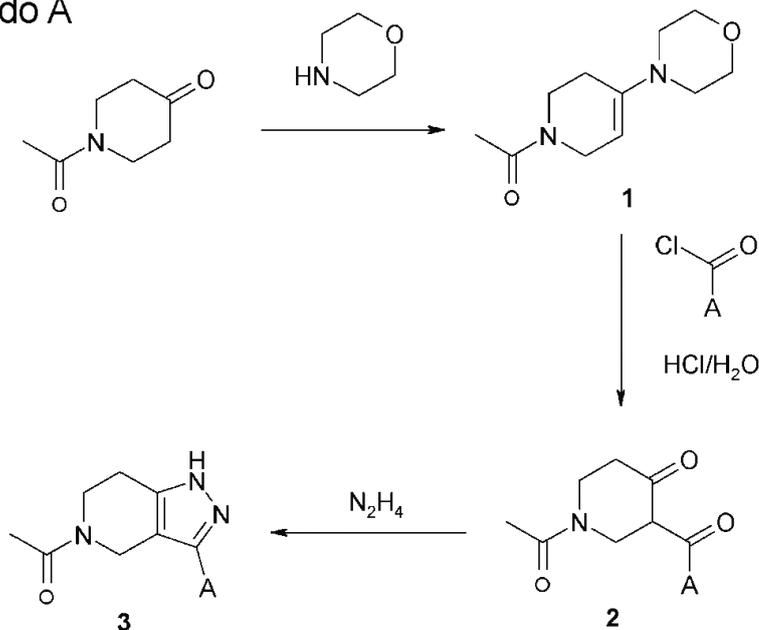
45 representa el enlace libre a través del cual está enlazado al grupo, y de este modo indica a través de qué subgrupo está enlazado un grupo compuesto de subgrupos. De este modo, tales radicales pueden ser también de cadena

- lineal o ramificados; los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones, y pueden partir del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes; y pueden estar no sustituidos o sustituidos con sustituyentes flúor, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes. Ejemplos de tales radicales alquilo divalentes son metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno, 1,3-propileno, 1,1-butileno, 1,4-butileno, etc.
- Ejemplos de radicales cicloalquilo que tienen 3 a 6 átomos de C son ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclopropilo-, 2-metilciclopropilo-, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo-, 3-metilciclobutilo-, ciclopentilo, 2-metilciclopentilo-, 3-metilciclopentilo-, ciclohexilo, etc.
- Restos de heteroarilo preferidos son anillos de cinco o seis miembros, que comprenden 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, en los que un anillo heteroarilo comprende preferiblemente solamente un átomo de O o de S. Grupos heteroarilo preferidos son 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, en los que se prefieren particularmente 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.
- Restos de heteroarilo preferidos para el grupo A son piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, no sustituidos o sustituidos, se prefieren particularmente los restos de heteroarilo sustituido.
- Restos de heteroarilo preferidos para el grupo X son piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, no sustituidos o sustituidos, se prefieren particularmente los restos de heteroarilo sustituido.
- Restos de heteroarilo preferidos para R5 son piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, no sustituidos o sustituidos.
- Los restos de heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos para los restos de heteroarilo son F, Cl, Br, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF<sub>3</sub>O-, CF<sub>3</sub>.
- Un resto de arilo preferido es fenilo, en el que uno o dos hidrógenos pueden estar reemplazados por sustituyentes, preferiblemente seleccionados del grupo de F, Cl, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF<sub>3</sub>O-, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>.
- Heterociclos alifáticos preferidos se seleccionan del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo y tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, en los que estos heterociclos alifáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados preferiblemente de manera independiente del grupo F, OH, metoxi, etoxi, metilo y etilo.
- Si un radical está disustituido o trisustituido, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.
- Si los compuestos de la fórmula I comprenden uno o más grupos básicos o uno o más heterociclos básicos, la invención también incluye las sales fisiológicamente aceptables correspondientes, incluyendo trifluoroacetatos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables. De este modo, los compuestos de la fórmula I que tienen uno o más grupos básicos, es decir, protonales, o comprenden uno o más anillos heterocíclicos básicos, también se pueden usar en forma de sus sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo como hidrocloruros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, etc. Las sales se pueden obtener a partir de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos convencionales, por ejemplo mediante combinación con un ácido en un disolvente o dispersante, o también mediante intercambio aniónico de otras sales. Los compuestos de la fórmula I también pueden estar desprotonados en un grupo ácido, y se pueden usar, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio o de potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos.
- Los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas estereoisoméricas. Los centros de asimetría que están presentes pueden tener, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención incluye todos los estereoisómeros posibles, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros, y mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo enantiómeros y/o diastereómeros, en cualesquiera relaciones. La invención incluye así, por ejemplo, enantiómeros en forma enantiopura, tanto antipodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en diversas relaciones, o en forma de racematos. Los estereoisómeros individuales se pueden preparar según se desee fraccionando una mezcla por métodos convencionales o, por ejemplo, mediante síntesis estereoselectiva.
- Para la preparación de los compuestos de fórmula I, se pueden usar los siguientes métodos.
- En los diversos procedimientos químicos descritos, los restos A, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 tienen los mismos significados como en los compuestos de la fórmula I, con la condición de que no se mencione ninguna definición

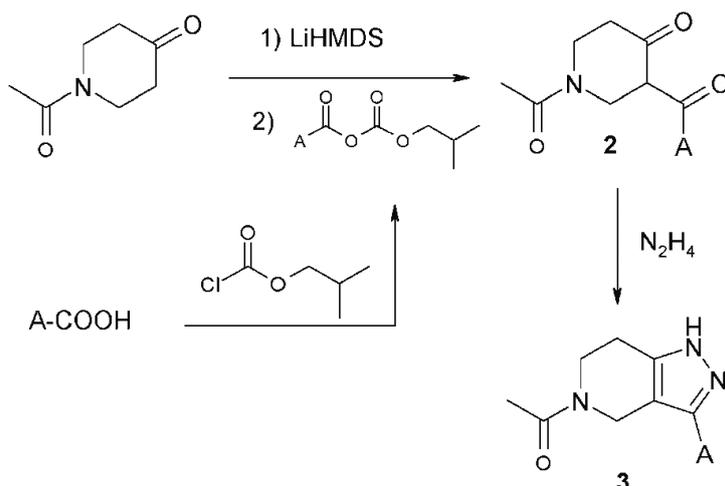
específica del resto respectivo.

- 5 La preparación de diversos intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina se puede realizar según el Esquema 1 (Método A) siguiendo una síntesis descrita previamente (documento EP 0086422 A2). La síntesis es aplicable a una gran variedad de diferentes grupos A. De este modo, partiendo de 1-acetil-4-piperidona comercialmente disponible se obtiene 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (enamina 1). Por lo tanto, se añade morfolina a una disolución de 1-acetil-4-piperidona en presencia de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (PTSA catalítico). Tras la acilación con cloruros de acilo comercialmente disponibles, seguido de la hidrólisis acuosa ácida, se obtienen las dicetonas 2, y se pueden someter a un cierre de anillo con hidrato de hidrazina para dar los diversos intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 correspondientes.

### Método A



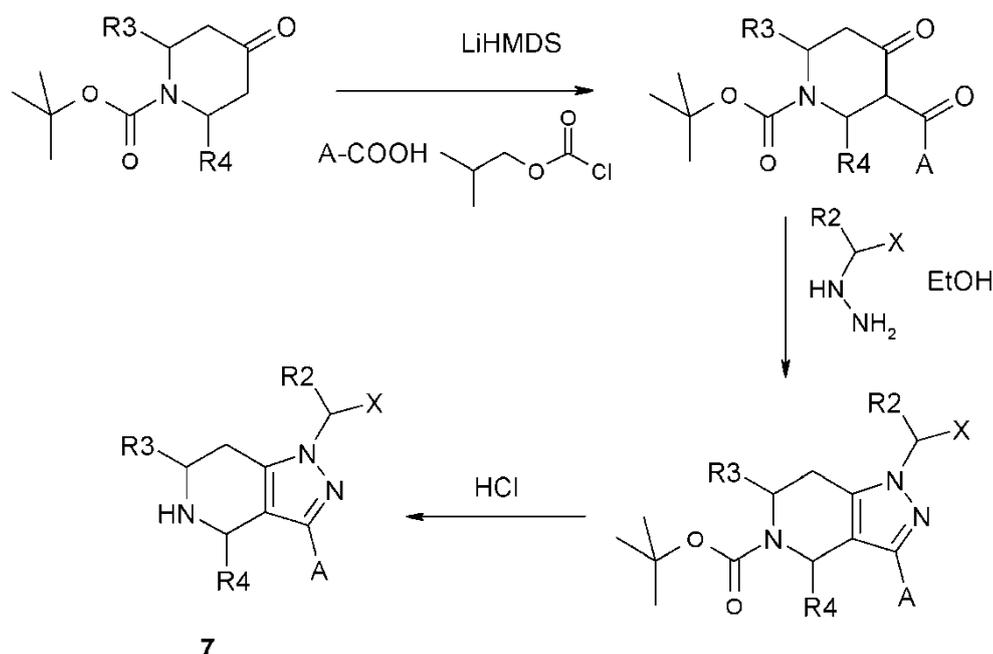
### Método B



### Esquema 1

- 10 Los cloruros de acilo se pueden preparar, como alternativa, mediante procedimientos estándar a partir de los ácidos correspondientes, por ejemplo mediante reacción con cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF (véase, por ejemplo, Dalisay, D. S.; Quach, T.; Nicholas, G. N.; Molinski, T. F., *Angewandte Chemie*, Edición Internacional, 2009, vol. 48, 4367-4371). Si A es un heteroarilo, entonces algunas veces es preferible una síntesis alternativa, y se puede usar como se muestra en el Esquema 1 (método B). De este modo, partiendo de ácidos comercialmente disponibles, los anhídridos mixtos se forman mediante reacción con cloroformiato de isobutilo. 1-
- 15

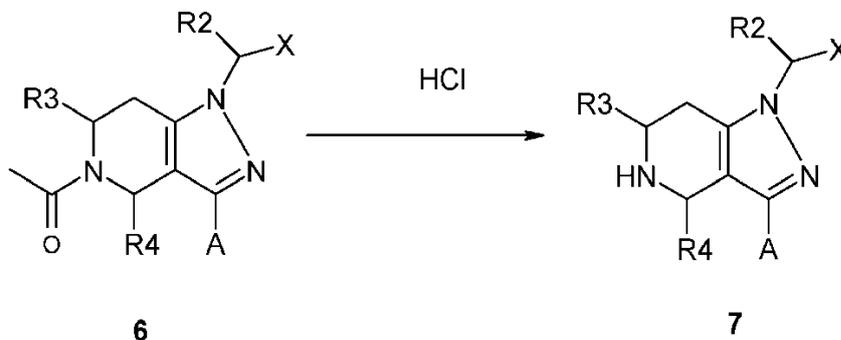




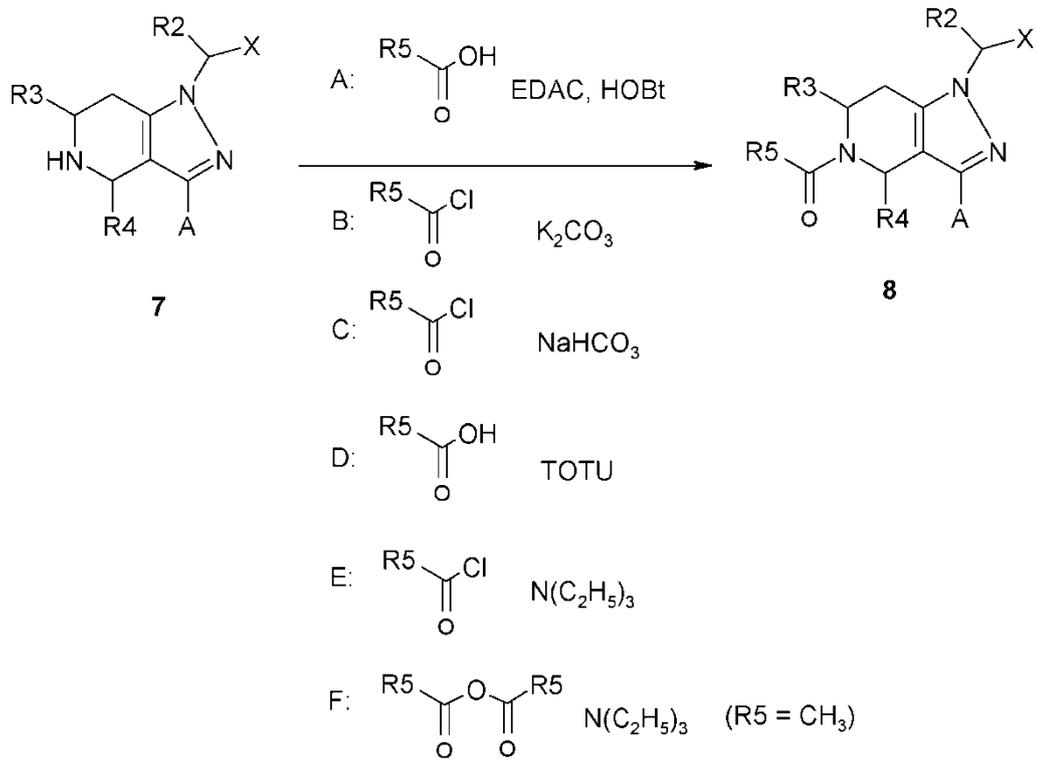
Esquema 4

En un enfoque diferente (Esquema 4), partiendo de piperidonas protegidas con Boc, las dicetonas obtenidas tras la desprotonación mediante una base fuerte como diisopropilamido de litio y la reacción con diversos cloruros de acilo se pueden hacer reaccionar con bencilhidrazinas sustituidas y se pueden desprotonar subsiguientemente para dar compuestos 7 que son intermedios en la síntesis de bloqueadores de TASK-1.

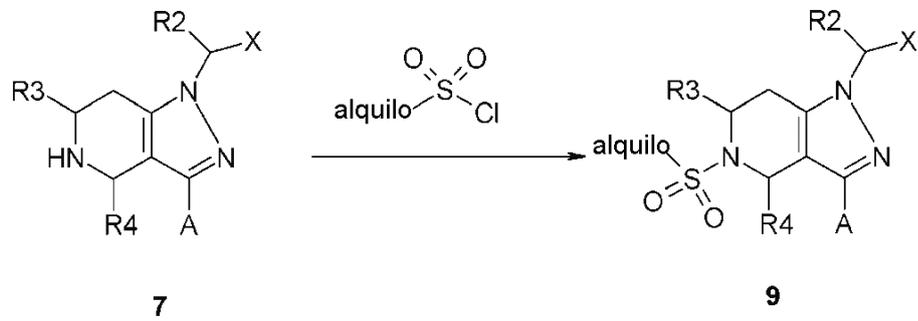
El grupo R1 de compuestos de fórmula I se puede variar sintéticamente como se muestra en el Esquema 5. El grupo N-acetilo se puede escindir calentando una disolución acuosa ácida de compuestos 6, por ejemplo en una mezcla de etanol y HCl acuoso 2N. Las aminas correspondientes 7 se pueden modificar de muchas maneras, por ejemplo mediante acilación, como se muestra en el Esquema 6. Esto se puede realizar mediante varios métodos: por ejemplo mediante reacción con ácidos carboxílicos en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y EDC (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) (Nozaki, S. J. Peptide Res. 1999, 54, 162) (método A) o TOTU (tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (Knorr, R. et al. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927) (método D), mediante reacción con cloruros de acilo o cloroformatos de alquilo en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en CH<sub>3</sub>CN (método B), en una reacción de tipo "Schotten-Baumann" mediante reacción con cloruros de acilo en una mezcla de agua y acetato de etilo en presencia de NaHCO<sub>3</sub> (método C), mediante reacción con cloruros de acilo en presencia de trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (método E), o mediante reacción con anhídrido acético en piridina (método F). El grupo R5 puede poseer grupos protectores que se pueden eliminar mediante escisión por métodos conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, un grupo hidroxilo en R5 se puede proteger como un éter terc-butílico, el cual se puede eliminar por escisión mediante un ácido como HCl para dar compuestos desprotegidos 14 (Esquema 11). Por supuesto, la reacción es aplicable de forma general y no está limitada a la estructura exacta mostrada en el Esquema 11.



Esquema 5

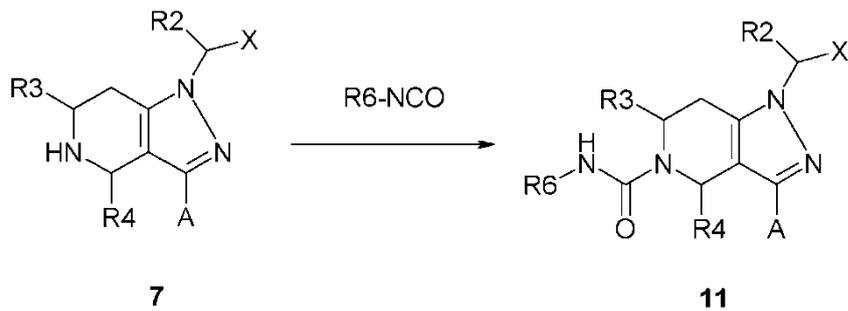


Esquema 6



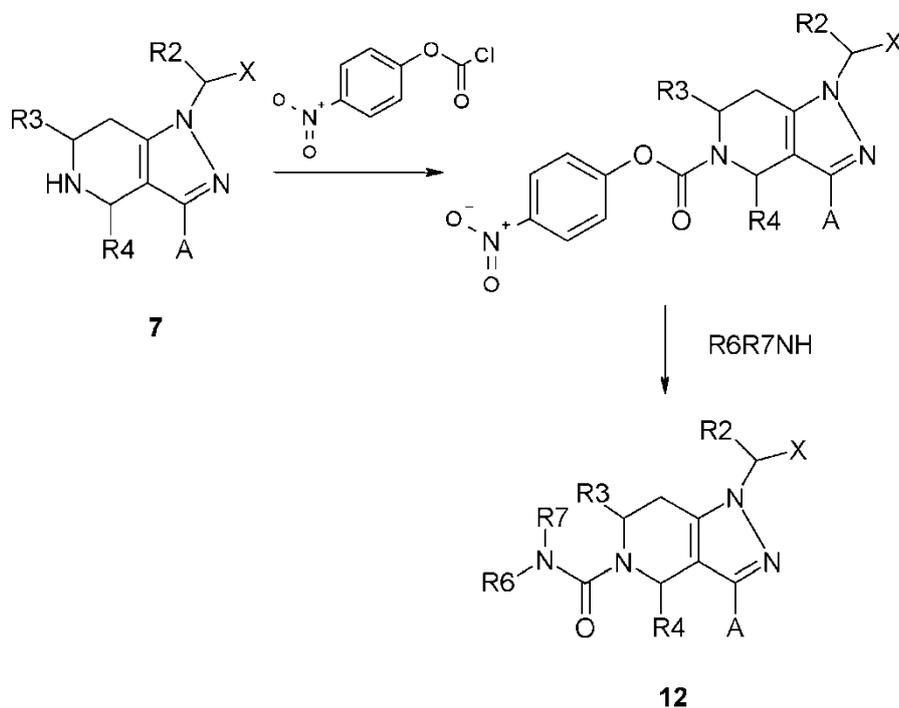
Esquema 7

5 Como alternativa, los bloqueadores 8 de TASK-1 se pueden obtener mediante sulfonilación con halogenuros de alquilsulfonilo (alquil  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-SO}_2\text{-})$ ) en disolventes inertes como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de una base como trietilamina, como se muestra en el Esquema 7.



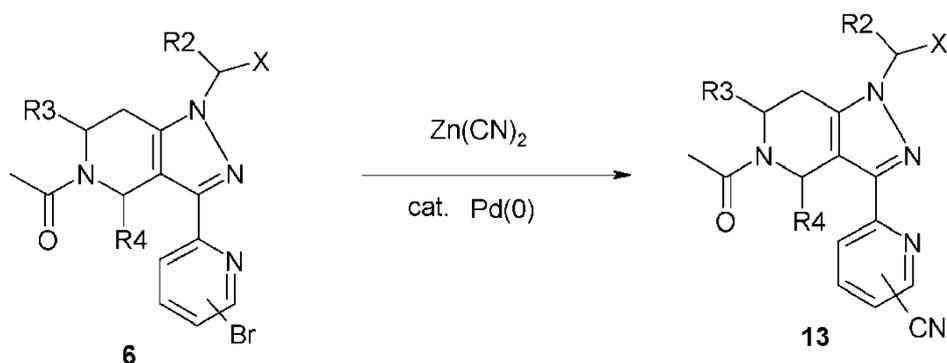
Esquema 8

En otra reacción (Esquema 8), la reacción de los intermedios 7 con diversos isocianatos en un disolvente inerte, por ejemplo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , conduce a la formación de ureas 11 que se ha encontrado que son bloqueadores de TASK-1.



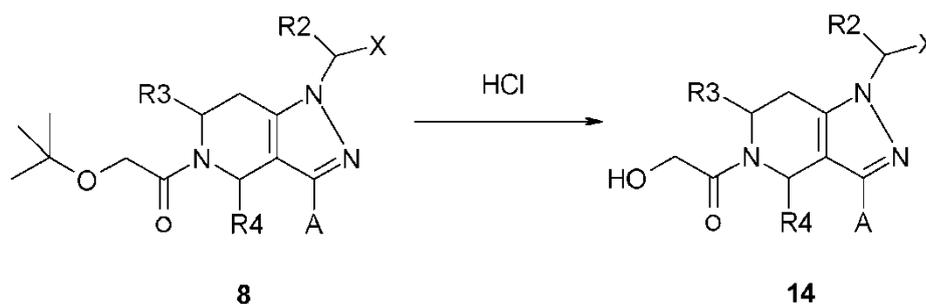
Esquema 9

- 5 En otra reacción (Esquema 9), la reacción de los intermedios 7 con cloroformiato de 4-nitrofenilo conduce a intermedios que se pueden hacer reaccionar con diversas aminas para dar ureas 12, que se ha encontrado que son bloqueadores de TASK-1 y son compuestos nuevos no descritos anteriormente.



Esquema 10

- 10 El anillo arílico o heteroarílico A se puede modificar cuando se sustituye con un bromuro para dar los nitrilos correspondientes como se muestra en el Esquema 10 mediante reacción con  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  en presencia de una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (análogamente a Alterman, M.; Anders, H. *Journal of Organic Chemistry*, 2000, vol. 65, 23 p. 7984 - 7989). La reacción no está limitada a piridinas como se dibujan en el Esquema 10, sino que es aplicable a un intervalo de sistemas arílicos y heteroarílicos. Se ha encontrado que los nuevos compuestos 13, que no se han descrito previamente, son bloqueadores de TASK-1.
- 15



Esquema 11

Un éter terc-butílico 8 se puede separar por escisión mediante un ácido como HCl para dar compuestos desprotegidos 14 (Esquema 11). La reacción es ampliamente aplicable y no se limita a la estructura exacta mostrada en el Esquema 11.

El tratamiento y, si se desea, la purificación de los productos y/o intermedios tiene lugar por métodos convencionales tales como extracción, cromatografía o cristalización, y secados convencionales.

Debido a las propiedades inhibitorias de TASK-1, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente compatibles son adecuados para la prevención y tratamiento de trastornos que están causados por la activación de o por un TASK-1 activado, y también de trastornos en los que daños relacionados con TASK-1 aparecen como consecuencia de otra causa primaria.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente compatibles también se pueden usar para el tratamiento y prevención de trastornos en los que TASK-1 requiere solamente una inhibición parcial, por ejemplo usando una menor dosis, en el que para el tratamiento y prevención de trastornos descritos anteriormente los compuestos de fórmula I incluyen

compuestos en los que R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, y el resto X es fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, y

compuestos en los que R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y X es un resto fenilo, y el resto A es fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-tiofenil o 4-metiltiofenilo, y

compuestos en los que R5 es metilo y R2 es metilo y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo y el resto X es fenilo.

Estos compuestos se pueden emplear para producir medicamentos con un efecto bloqueante del canal TASK-1 para la terapia y profilaxis de enfermedades mediadas por el canal TASK-1. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar adicionalmente para la terapia o profilaxis de arritmias cardíacas, por ejemplo de arritmias que responden a los cambios en la forma del potencial de acción, principalmente una prolongación del potencial de acción, que se induce por el bloqueo de TASK-1.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para terminar la fibrilación o aleteo auricular existente para restaurar el ritmo sinusal (cardioversión). Además, los compuestos reducen la susceptibilidad a un nuevo desarrollo de sucesos de fibrilación auricular; de este modo, los compuestos son adecuados para el tratamiento profiláctico mediante el mantenimiento del ritmo sinusal (control del ritmo). Las sustancias están desprovistas de un riesgo proarrítmico ventricular (prolongación del intervalo QT y arritmias por taquicardia ventricular en entorchado).

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de arritmias, particularmente taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además para producir un medicamento para la terapia o profilaxis de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño centrales y obstructivas, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquido, control respiratorio central interrumpido, muerte súbita del infante, hipoxia postoperatoria y apnea, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios tras ventilación mecánica a largo plazo (discontinua), trastornos respiratorios durante la adaptación en montañas elevadas, trastornos respiratorios agudos, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia e hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de obesidad-hipoventilación.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además como un estimulante respiratorio para la prevención y tratamiento de depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones para procedimientos para pequeñas intervenciones o con fines de diagnóstico, para el tratamiento y prevención de depresión respiratoria por opioides en tratamiento de dolor crónico, por ejemplo en cáncer o cuidado

paliativo o sedaciones para procedimientos y/o para discontinuación de la ventilación mecánica a largo plazo.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además para el tratamiento y/o prevención de esclerosis múltiple y trastornos inflamatorios y degenerativos del sistema nervioso central.

- 5 Los compuestos de la invención de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar así en animales, preferiblemente en mamíferos, y en particular en seres humanos, como fármacos por sí mismos, en mezclas con cualquier otro, o en forma de preparaciones farmacéuticas (composiciones farmacéuticas).

De este modo, una realización adicional de la presente invención es una preparación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con otros ingredientes activos farmacológicos o con otros fármacos. Las preparaciones farmacéuticas comprenden habitualmente de 0,1 a 90 por ciento en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones farmacéuticas se pueden producir de manera conocida per se. Para este fin, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se convierten junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos, y, si se desea, en combinación con otros ingredientes activos farmacéuticos, en una forma de dosificación adecuada, que entonces se puede usar como fármaco en medicina humana o medicina veterinaria.

Los fármacos que comprenden un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar además, por ejemplo, oralmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, nasalmente, tópicamente, por vía faríngea o mediante inhalación, y la administración preferida depende del caso individual, por ejemplo de la manifestación particular del trastorno. Los compuestos de la fórmula I se pueden usar además solos o junto con excipientes farmacéuticos, en particular tanto en medicina veterinaria como humana. Los fármacos comprenden ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

El experto está familiarizado, en base a su conocimiento experto, con qué excipientes son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de los disolventes, es posible usar formadores de gel, bases para supositorios, excipientes para comprimidos, y otros portadores de sustancias activas, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, sabores enmascarantes, conservantes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sustancias amortiguadoras, o colorantes.

Para una forma para uso oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para este fin, tales como portadores, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten mediante métodos convencionales en presentaciones adecuadas tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de dos piezas, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de portadores inertes que se pueden usar son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La preparación puede tener lugar tanto como gránulos secos como gránulos húmedos. Adecuados como portadores oleosos o como disolventes son, por ejemplo, aceites vegetales o de animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado. Los disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son, por ejemplo, agua, etanol o disoluciones de azúcar, o sus mezclas. Los ejemplos de excipientes adicionales, también para otras formas de administración, son polietilenglicoles y polipropilenglicoles.

Para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos se convierten, si se desea, con las sustancias habituales para este fin, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, en una disolución, suspensión o emulsión. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir productos para inyección o infusión. Los ejemplos de disolventes adecuados son: agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, así como disoluciones de azúcar tales como disoluciones de glucosa o de manitol, o también mezclas de los diversos disolventes mencionados.

Adecuadas como formulación farmacéutica para administración en forma de aerosoles o de pulverizaciones son, por ejemplo, las disoluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como en particular etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación también puede comprender otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, y un gas propelente. Tal preparación comprende el ingrediente activo normalmente en una concentración de alrededor de 0,1 a 10, en particular de alrededor de 0,3 a 3 por ciento en peso.

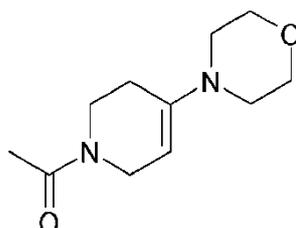
La dosis del ingrediente activo a administrar o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo depende del caso individual, y se debería de adaptar a las circunstancias del caso individual como es habitual para un efecto óptimo. De este modo, depende naturalmente de la frecuencia de la administración y de la potencia y duración de acción de los compuestos particulares empleados para la terapia o profilaxis, pero también del tipo y gravedad de la enfermedad a tratar, y del género, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal a tratar, y de si la terapia es aguda o profiláctica.

- La dosis diaria de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para un paciente que pesa 75 kg es normalmente al menos 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg. Incluso también pueden ser necesarias mayores dosis para episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo en una unidad de cuidado intensivo. Pueden ser necesarios hasta 800 mg por día. La dosis puede estar en forma de una única dosis, o se puede dividir en una pluralidad, por ejemplo dos, tres o cuatro, dosis individuales. También puede ser ventajosa la administración parenteral mediante inyección o infusión, por ejemplo una infusión intravenosa continua, especialmente en el tratamiento de casos agudos de arritmias cardíacas, por ejemplo en una unidad de cuidado intensivo.

### Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran las diversas realizaciones de la presente invención y son parte de la presente invención.

1-(4-Morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (1)



- 15 Según el Esquema 1, etapa 1: una mezcla de morfolina (67,85 g, 0,779 moles), 1-acetil-4-piperidona (99,95 g, 0,708 moles) y ácido para-toluenosulfónico (0,366 g, 2,1 mmoles) en tolueno (300 ml) se calentó en un aparato trampa de Dean-Stark durante 16 h a reflujo. Los disolventes se evaporaron a vacío para dar 149 g de 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (1), que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzonitrilo (3a)

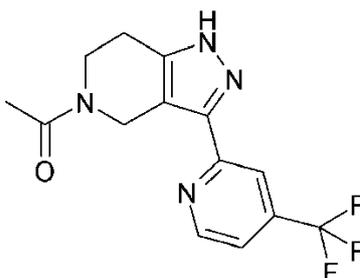


- 20 Según el Esquema 1, método A: etapas 2-3: a una disolución de 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (1) (6,35 g, 30,2 mmoles) en diclorometano seco (30 ml) a 0°C se añadió trietilamina (3,056 g, 30,2 mmoles) y, tras agitar la disolución a 0°C durante 10 min., se añadió cloruro de 3-cianobenzóilo (5 g, 30,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 45 min. a 0°C, después la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se añadió HCl acuoso al 5%, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, se filtró sobre una almohadilla corta de gel de sílice y se evaporó hasta sequedad para dar 8 g de 3-(1-acetil-4-oxo-piperidin-3-carbonil)-benzonitrilo (2a), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación.

- 30 A una mezcla de 3-(1-acetil-4-oxo-piperidin-3-carbonil)-benzonitrilo (2a) (8 g, 29,6 mmoles) en etanol (26 ml) a 10°C se añadió lentamente hidrato de hidrazina (4,44 g, 88,8 mmoles) durante 5 min. La mezcla se agitó 3 h y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró hasta  $\frac{1}{4}$  de su volumen, hasta que se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 2 h, se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de etanol. Una segunda porción de producto precipitó a partir del filtrado durante la noche, y se reunió con la primera porción de sólido para dar 4,02 g de 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzonitrilo (3a) como un sólido.

- 35  $R_t = 1,20$  min. (método 7 de LC). Masa detectada: 267,15  $[M+H]^+$

1-[3-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (3m)



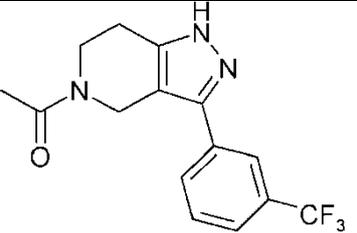
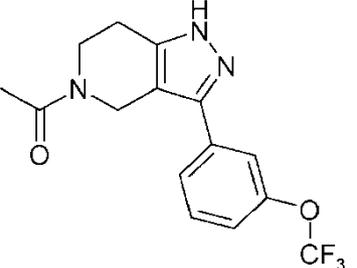
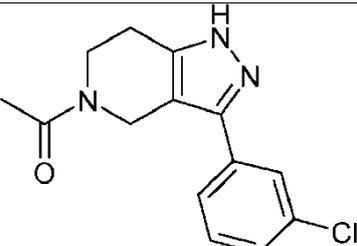
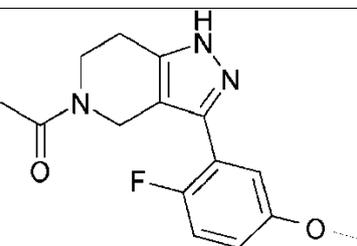
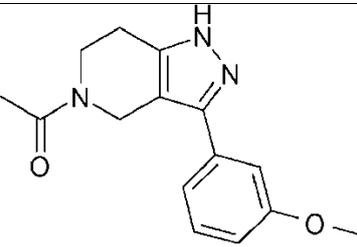
Según el Esquema 1, método B: a una disolución de ácido 4-(trifluorometil)-2-piridincarboxílico (0,42 g, 1,54 mmoles) en tetrahidrofurano seco se añadió N-metilmorfolina (163 mg, 1,62 mmoles) y cloroformiato de isobutilo (221 mg, 1,62 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, y el sólido se separó por filtración. El filtrado se usó en la reacción subsiguiente.

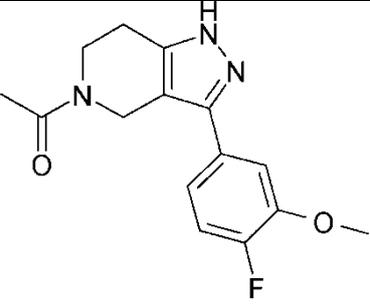
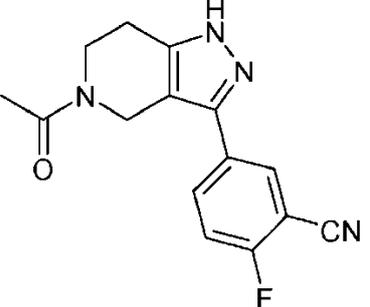
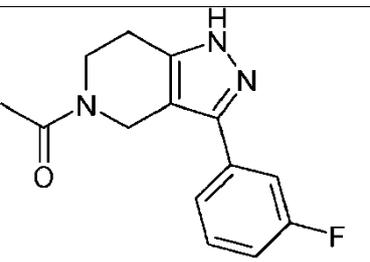
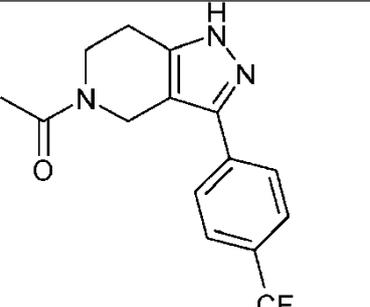
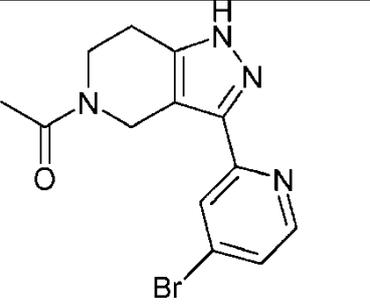
A una disolución de 1-acetil-4-piperidona (0,207 g, 1,466 mmoles) en tetrahidrofurano a 0°C se añadió gota a gota bis(trimetildisilazida de) litio 1 M en tetrahidrofurano (1,54 mmoles, 1,54 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min. a 0°C, y después la mezcla se enfrió hasta -78°C. La disolución de anhídrido mixto generada anteriormente se añadió a esta mezcla a -78°C, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. A esta mezcla a 10°C se añadió etanol (5 ml) e hidrato de hidrazina (0,603 g, 7,72 mmoles), y la mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y tras añadir CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, la mezcla se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaCl, se filtraron, y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 323 mg de 1-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (3m). El producto bruto se usó bruto en las siguientes etapas de reacción sin purificación adicional.

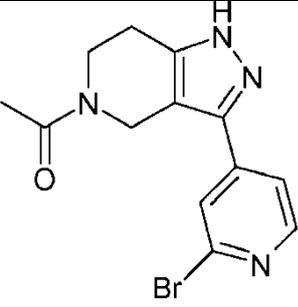
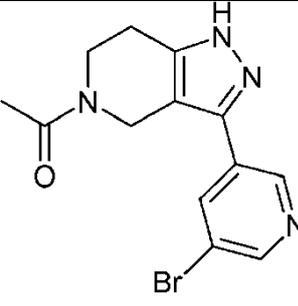
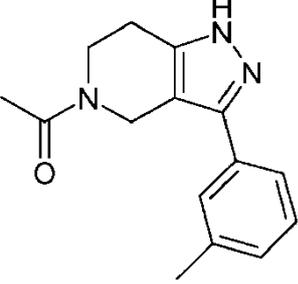
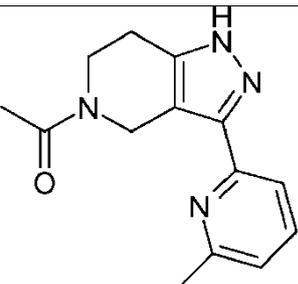
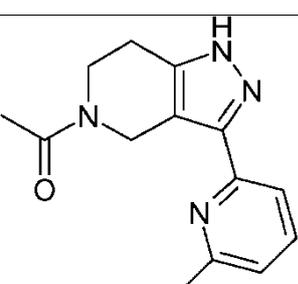
R<sub>t</sub> = 1,61 min. (método 1 de LC). Masa detectada: 311,18 [M+H<sup>+</sup>]

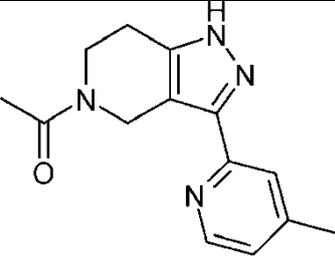
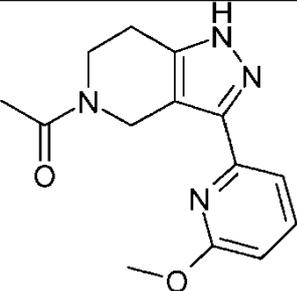
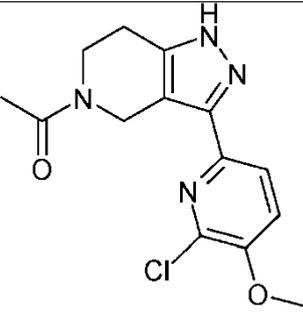
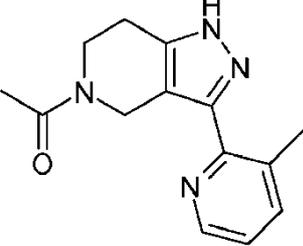
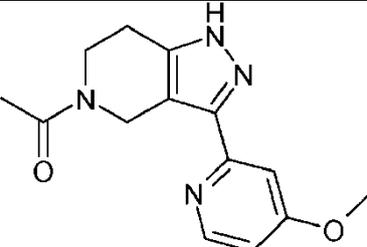
Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 1, Método A o Método B según se especifique, a partir del compuesto de partida especificado (SC) (siguiendo un procedimiento similar al usado para la síntesis de (3a); los compuestos se purificaron en parte mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético).

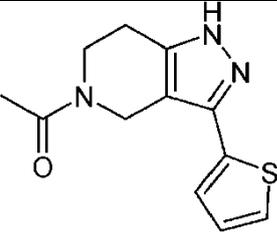
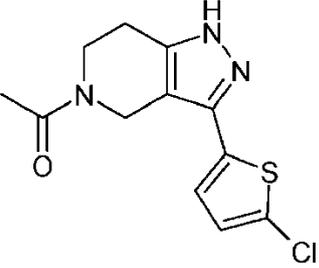
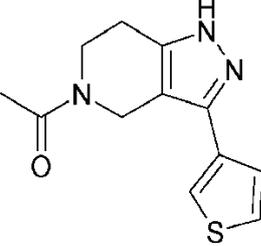
Comp. n° (Método)	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC.) [M+H <sup>+</sup> ]
3b (A)	Cloruro de 4-fluorobenzoílo		1-[3-(4-Fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,32 (8) 260,12
3c (A)	Cloruro de 6-(trifluorometil)-piridin-2-carbonilo		1-[3-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,10 (4) 311,2

Comp. nº (Método)	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC.) [M+H <sup>+</sup> ]
3d (A)	Cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo		1-[3-(3-Trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,12 (4) 310,11
3e (A)	Cloruro de 3-trifluorometoxibenzoilo		1-[3-(3-Trifluorometoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	3,60 (2) 326,16
3f (A)	Cloruro de 3-clorobenzoilo		1-[3-(3-Clorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,94 (4) 275,08
3 g (A)	Cloruro de 2-fluoro-5-metoxibenzoilo		1-[3-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,97 (2) 290,15
3h (A)	Cloruro de 3-metoxibenzoilo		1-[3-(3-Metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,99 (4) 272,5
3i (A)	Cloruro de 4-fluoro-3-metoxibenzoilo		1-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,02 (4) 290,2

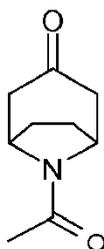
Comp. n° (Método)	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC.) [M+H <sup>+</sup> ]
				
3j (A)	Cloruro de 4-fluoro-3-cianobenzóilo		5-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	1,01 (4) 285,1
3k (A)	Cloruro de 3-fluorobenzóilo		1-[3-(3-Fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,47 (9) 260,16
3l (A)	Cloruro de 4-trifluorometilbenzóilo		1-[3-(4-Trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,00 (4) 309,9
3n (B)	Cloruro de 4-bromopiridin-2-carbonilo		1-[3-(4-Bromopiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,91 (1) 321,09

Comp. n° (Método)	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC.) [M+H <sup>+</sup> ]
3o (B)	Cloruro de 2-bromo-isonicotinoilo		1-[3-(2-Bromopiridin-4-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,81 (1) 321,06
3p(B)	Cloruro de 5-bromonicotinoilo		1-[3-(5-Bromopiridin-3-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,96 (4) 321,12
3q (A)	Cloruro de 3-metilbenzoilo		1-[3-(3-m-Tolil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona	0,92 (1) 256,18
3r (B)	Cloruro de 6-metilpiridin-2-carbonilo		1-[3-(6-Metilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,74 (1) 257,11
3s (A)	Cloruro de 6-bromopiridin-2-carbonilo		1-[3-(6-Bromopiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,06 (4) 321,1

Comp. n° (Método)	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC.) [M+H <sup>+</sup> ]
3t (B)	Cloruro de 4-metilpiridin-2-carbonilo		1-[3-(4-Metilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	nd (nd) nd
3u (A)	Cloruro de 6-metoxipiridin-2-carbonilo		1-[3-(6-Metoxi-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,9 (1) 273,15
3v (A)	Cloruro de 6-cloro-5-metoxipiridin-2-carbonilo		1-[3-(6-Cloro-5-metoxipiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,02 (4) 307,1
3w (B)	Cloruro de 3-metilpiridin-2-carbonilo		1-[3-(3-Metilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	nd (nd) nd
3x (A)	Cloruro de 4-metoxipiridin-2-carbonilo		1-[3-(4-Metoxipiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,55 (1) 273,16

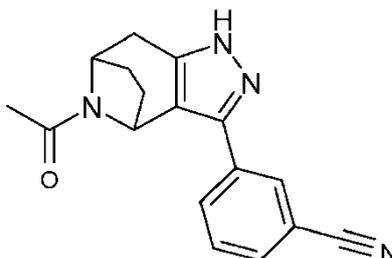
Comp. n° (Método)	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC.) [M+H <sup>+</sup> ]
3y (A)	Cloruro de tiofeno-2-carbonilo		1-(3-Tiofen-2-il-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona	0,94 (4) 248,08
3z (A)	Cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo		1-[3-(5-Clorotiofen-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,07 (4) 282,02
3aa (A)	Cloruro de tiofeno-3-carbonilo		1-(3-Tiofen-3-il-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona	0,93 (4) 248,05

## 8-Acetil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (4a)



Según el Esquema 2, Etapa 1:

- 5 Una suspensión de hidrocloreto de nortropinona (1 g, 6,187 mmoles) en anhídrido acético se agitó a 70°C durante 3h. Se añadió agua, la mezcla se hirvió durante 30 min. y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaOH acuoso 1 N hasta que se alcanzó pH 9. La mezcla se extrajo 2 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y la disolución se evaporó hasta sequedad para dar 0,7 g de 8-acetil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (4a).
- 10 R<sub>t</sub> = 1,76 min. (método 2 de LC). Masa detectada: 168,24 [M+H<sup>+</sup>]  
1-(3-Fenil-4,5,11-triaza-triciclo[6.2.1.0\*2.6\*]undeca-2(6),3-dien-11-il)-etanona (5a)



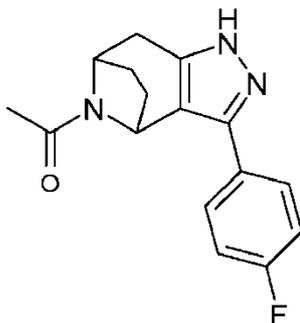
Según el Esquema 2, Etapas 2+3:

A una mezcla de 8-acetil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (4a) (350 mg, 2,1 mmoles) en tetrahidrofurano seco a 0°C se añadió hexametildisilazida de litio 1 N (2,2 ml, 2,2 mmoles) y tras 5 min., la mezcla se enfrió hasta -78°C.

- 5 A una disolución de ácido 3-cianobenzoico (323 mg, 2,2 mmoles) y N-metil-morfolina (232 mg, 2,3 mmoles) en tetrahidrofurano se añadió clorofornato de isobutilo (300 mg, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 min. a 25°C, se filtró y se lavó con tetrahidrofurano seco. Esta disolución se añadió gota a gota a la mezcla anterior a -78°C, y la mezcla se dejó calentar entonces hasta 25°C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron, se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y la disolución se evaporó hasta sequedad, y se redisolvió en etanol (10 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (245 mg, 3,14 mmoles), y la disolución se agitó durante 30 min. Los disolventes se evaporaron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 100/0 hasta 70/30) para dar 45 mg de 1-(3-fenil-4,5,11-triaza-triciclo[6.2.1.0\*2.6\*]undeca-2(6),3-dien-11-il)-etanona (5a).

R<sub>t</sub> = 1,01 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 293,18 [M+H<sup>+</sup>]

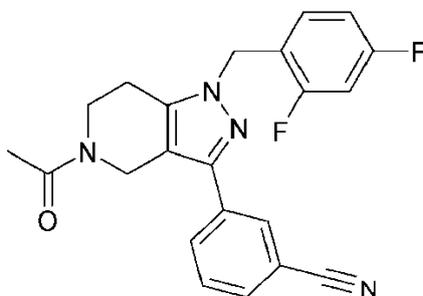
- 15 1-[3-(4-Fluoro-fenil)-4,5,11-triaza-triciclo[6.2.1.0\*2.6\*]undeca-2(6),3-dien-11-il]-etanona (5b)



La 1-[3-(4-Fluoro-fenil)-4,5,11-triaza-triciclo[6.2.1.0\*2.6\*]undeca-2(6),3-dien-11-il]-etanona (5b) se obtuvo siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (5a).

R<sub>t</sub> = 1,06 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 286,18 [M+H<sup>+</sup>]

- 20 3-[5-Acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (6a)



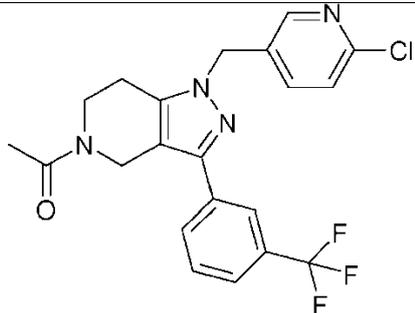
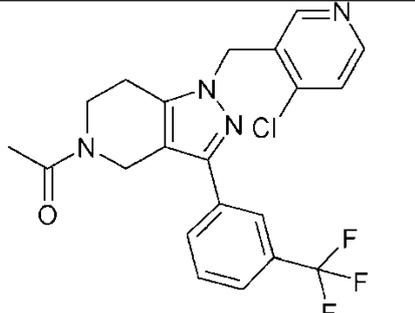
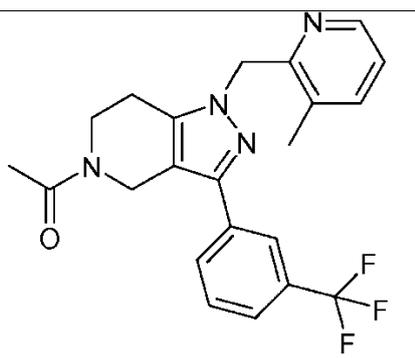
Según el Esquema 3:

- 25 Una mezcla de 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzonitrilo (3a) (0,48 g, 1,8 mmoles), bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,41 g, 1,99 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (498 mg, 3,6 mmoles) en 14 ml de CH<sub>3</sub>CN se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió una segunda porción de bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,41 g, 1,99 mmoles), y la mezcla se agitó durante 7 h adicionales. Se añadió agua, la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y la disolución se evaporó hasta sequedad. El

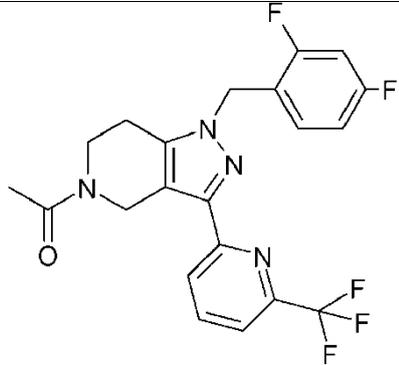
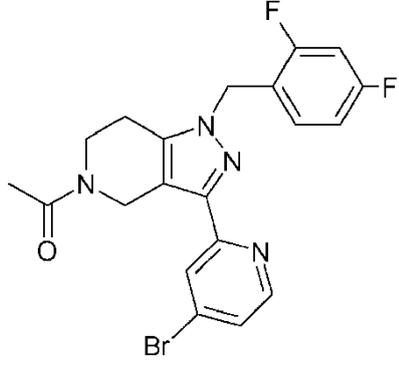
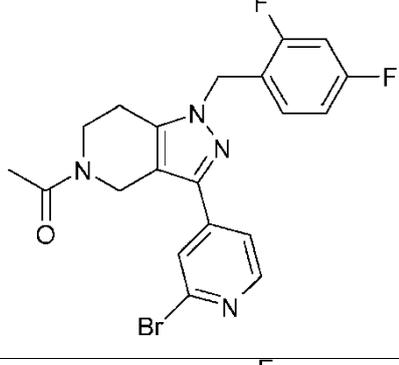
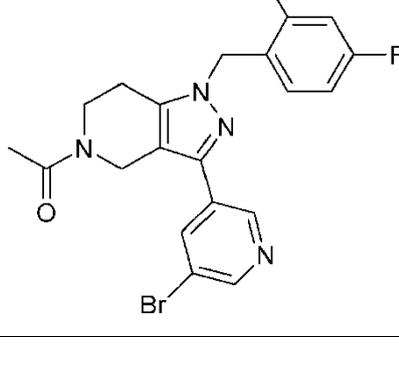
producto bruto se cristalizó en 10 ml de 2-propanol y se secó a vacío para dar 0,364 g de 3-[5-acetil-1-(2,4-difluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (6a).

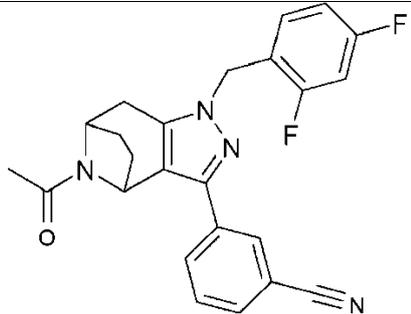
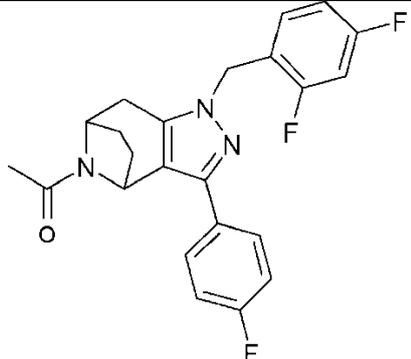
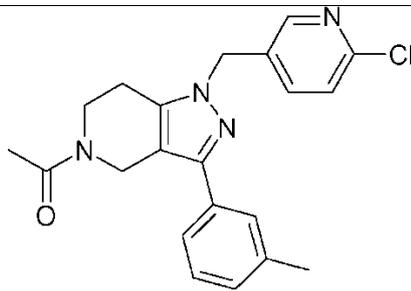
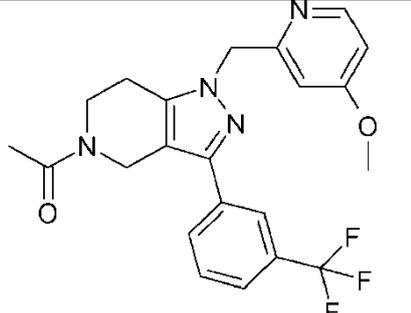
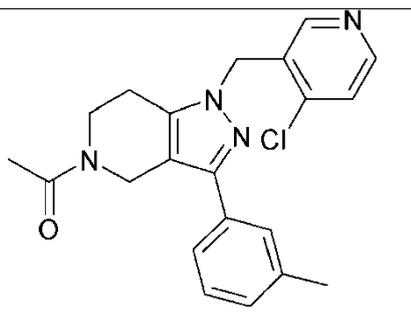
R<sub>t</sub> = 1,62 min. (método 7 de LC). Masa detectada: 393,15 [M+H<sup>+</sup>].

- 5 Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 4 siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (6a). Los halogenuros usados correspondientes (Hal-CH<sub>2</sub>-X; particularmente los bromuros o cloruros correspondientes) son obvios para el experto en la técnica y están comercialmente disponibles. Las de condiciones reacción variaron ligeramente para el tiempo de reacción (1-3 días), temperatura (50-80°C). Los productos se purificaron de forma habitual mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético).

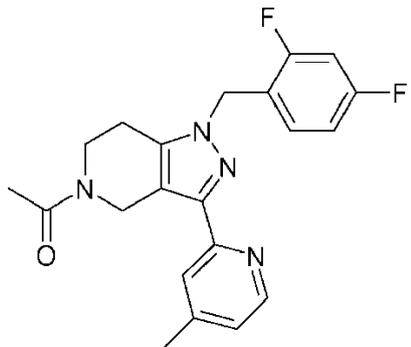
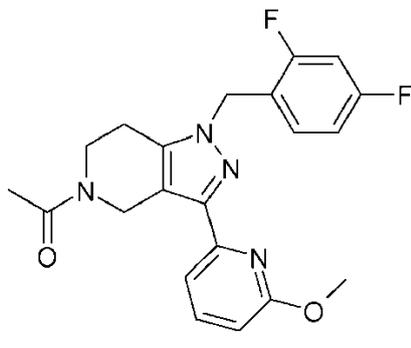
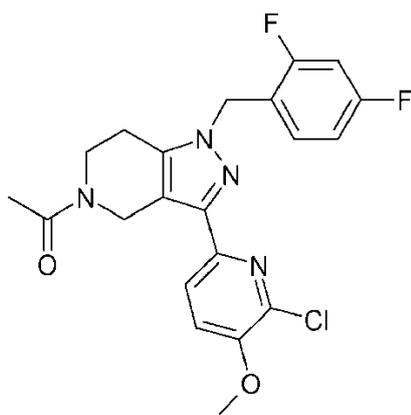
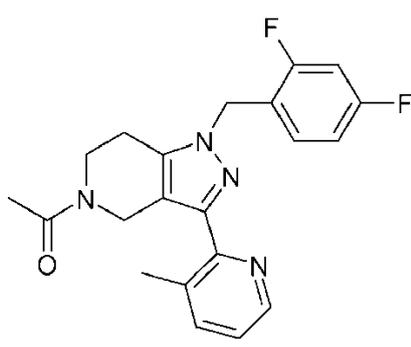
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6b	3d		1-[1-(6-Chloropiridin-3-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,26 (4) 435,09
6c	3d		1-[1-(4-Chloropiridin-3-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,22 (4) 435,09
6d	3d		1-[1-(3-Metilpiridin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	3,97 (2) 415,28

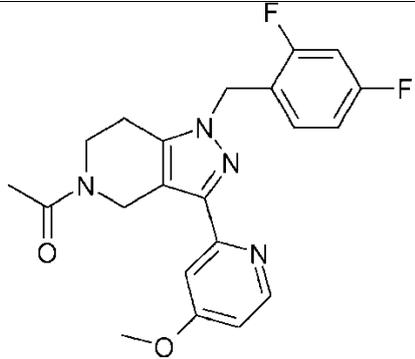
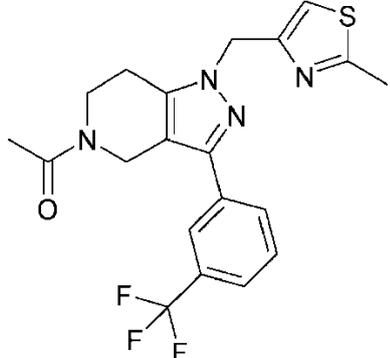
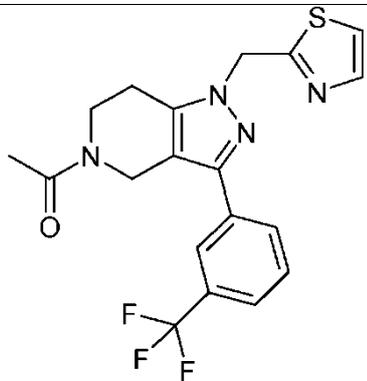
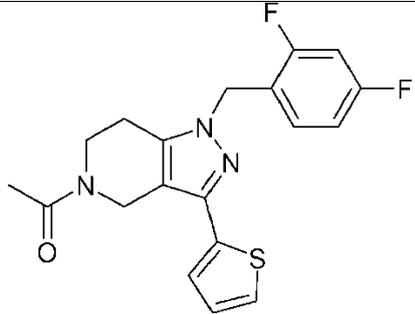
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6e	3b		1-[1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,29 (15) 350,16
6f	3b		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,35 (12) 386,02
6 g	3c		1-[1-(4-Fluorobencil)-3-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,31 (4) 419,17
6h	3m		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,02 (9) 437,23

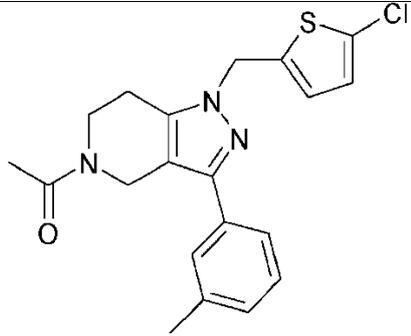
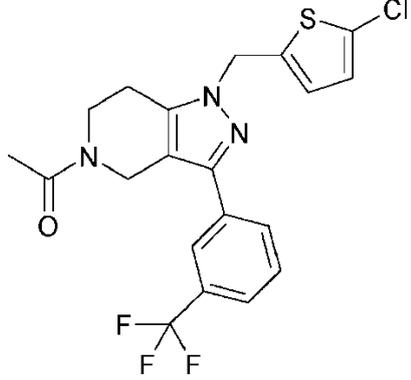
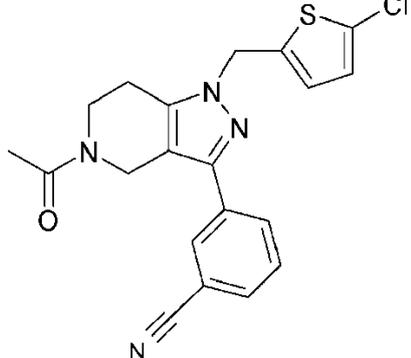
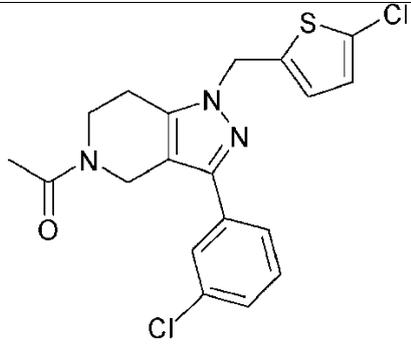
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6i	3c		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,3 (4) 437,15
6j	3n		1-[3-(4-Bromopiridin-2-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,2 (1) 447,1
6k	3o		1-[3-(2-Bromopiridin-4-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,12 (1) 447,14
6m	3p		1-[3-(5-Bromopiridin-3-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,24 (4) 447,2

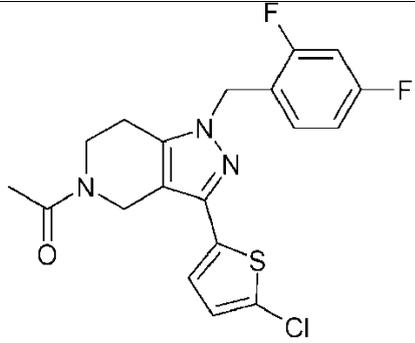
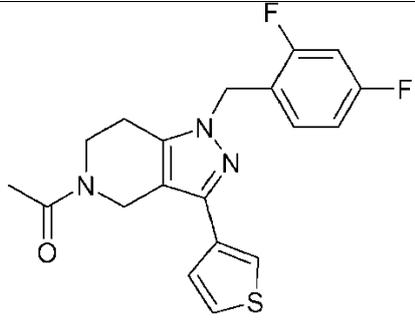
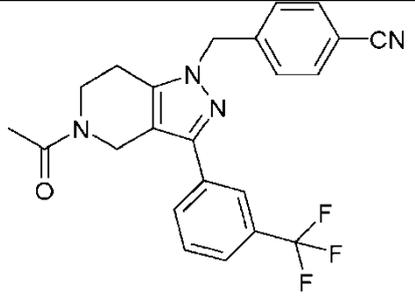
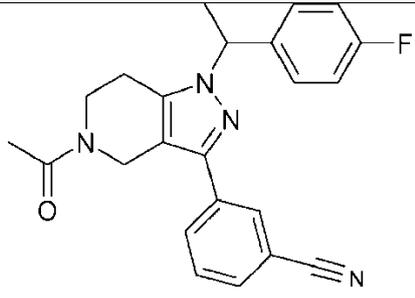
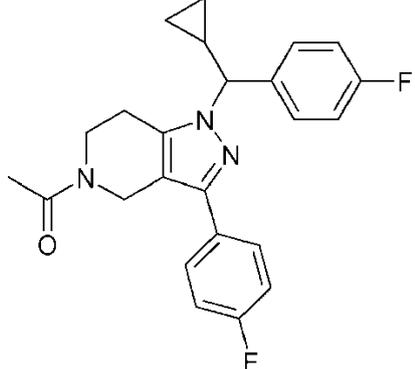
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6n	5a		3-[11-Acetil-5-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,11-triazatriciclo[6.2.1.02.6]undeca-2(6),3-dien-3-il]-benzonitrilo	1,25 (4) 419,21
6o	5b		1-[5-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-4,5,11-triaza-triciclo[6.2.1.02.6]undeca-2(6),3-dien-11-il]-etanona	1,26 (4) 412,17
6p	3q		1-[1-(6-Cloropiridin-3-ilmetil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,2 (4) 381,12
6q	3d		1-[1-(4-Metoxipiridin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	3,25 (2) 431,3
6r	3q		1-[1-(4-Cloropiridin-3-ilmetil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,16 (4) 381,11

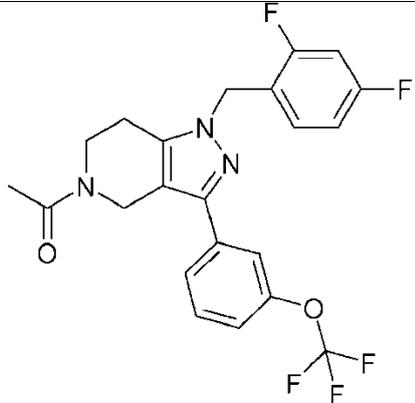
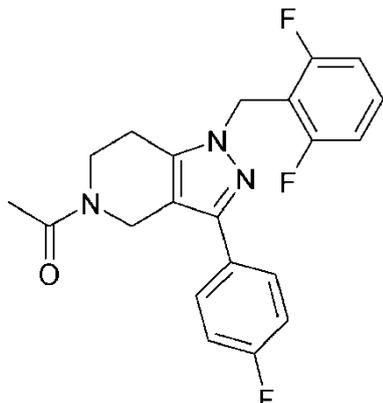
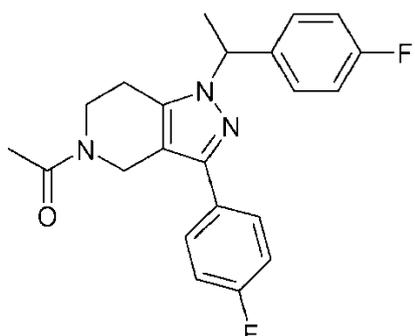
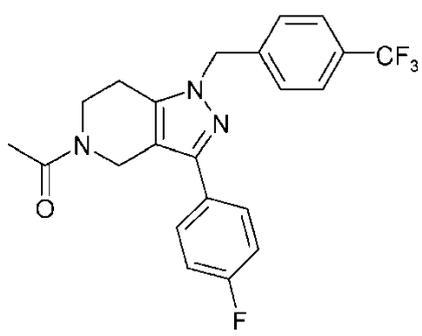
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6s	3d		1-[1-(3-Metoxipiridin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	4,04 (2) 431,3
6t	3f		1-[3-(3-Clorofenil)-1-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,1 (1) 381,12
6u	3c		1-[1-[1-(4-Fluorofenil)-etil]-3-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,35 (4) 433,14
6v	3r		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(6-metil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	3,15 (2) 383,23
6w	3s		1-[3-(6-Bromopiridin-2-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,3 (4) 447,17

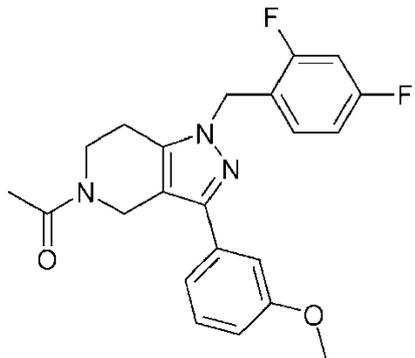
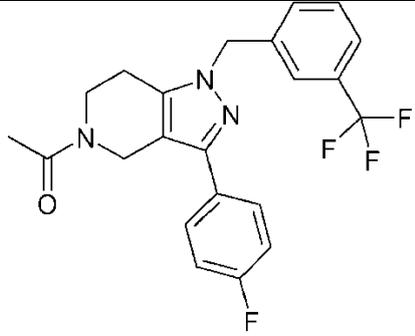
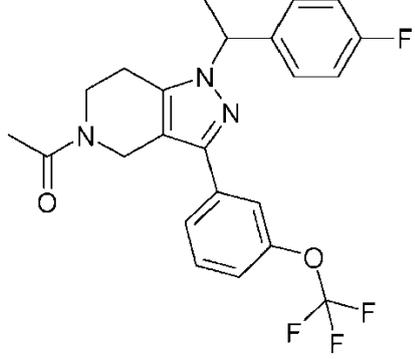
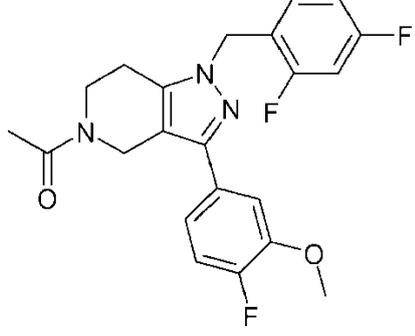
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6x	3t		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	0,97 (1) 383,2
6y	3u		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,15 (1) 399,19
6z	3v		1-[3-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-2-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,25 (4) 433,11
6ab	3w		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,14 (4) 383,1

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6ac	3x		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-metoxipiridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,75 (2) 399,26
6ad	3d		1-[1-(2-Metiltiazol-4-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,23 (4) 421,12
6ae	3d		1-[1-Tiazol-2-ilmetil-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,2 (4) 407,07
6af	3y		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-tiofen-2-il]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,22 (4) 374,07

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6ag	3q		1-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,3 386,08 (4)
6ah	3d		1-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,35 440,07 (4)
6ai	3a		3-[5-Acetil-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,17 397,03 (1)
6aj	3f		1-[3-(3-Clorofenil)-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,25 406,02 (1)

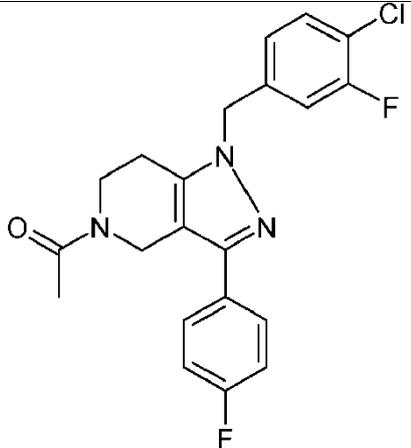
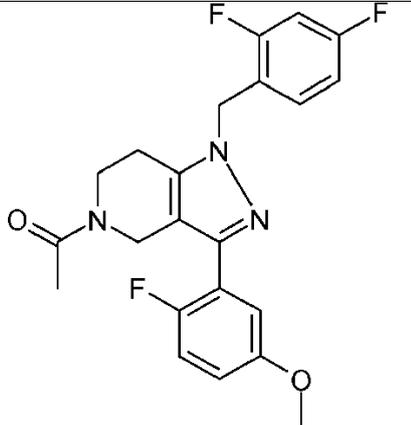
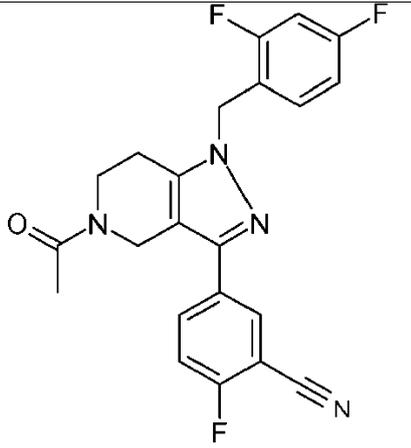
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6ak	3z		1-[3-(5-Clorotiofen-2-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,31 (4) 408,01
6al	3aa		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-tiofen-3-il]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,21 (4) 374,06
6am	3d		4-[5-Acetil-3-(3-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-benzonitrilo	4,52 (2) 425,29
6an	3a		3-[5-Acetil-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,29 (4) 389,2
6ao	3b		1-[1-[Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-(4-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	4,55 (2) 408,34

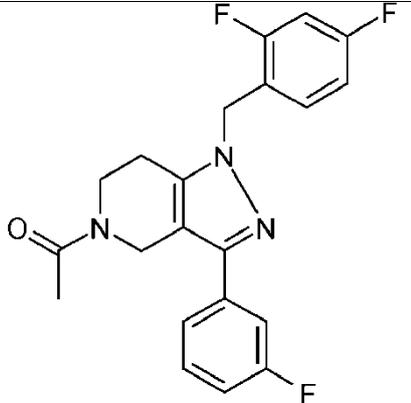
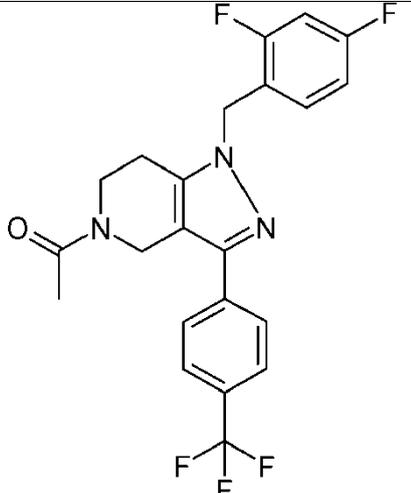
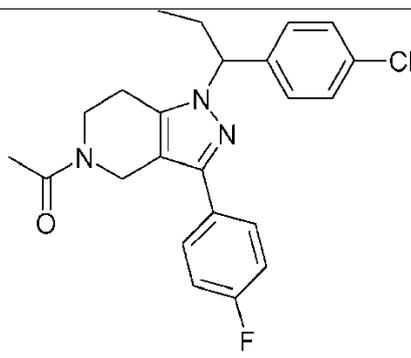
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6ap	3e		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(3-trifluorometoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,23 (4) 452,13
6aq	3b		1-[1-(2,6-Difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,31 (12) 386,03
6ar	3b		1-[3-(4-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)etil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	3,65 (8) 382,25
6as	3b		1-[3-(4-Fluorofenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,5 (12) 418,11

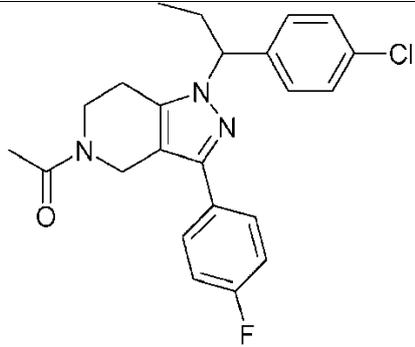
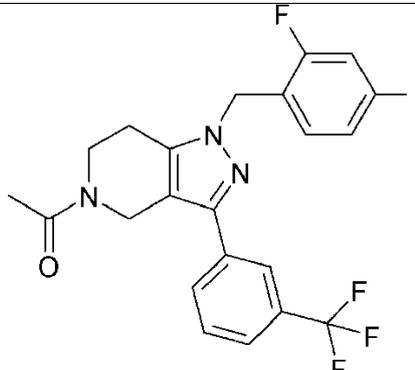
Comp. nº	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6at	3h		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,61 (7) 398,13
6av	3b		1-[3-(4-Fluorofenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,49 (12) 418,02
6aw	3e		1-[1-[1-(4-Fluorofenil)-etil]-3-(3-trifluorometoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,25 (4) 447,74
6ax	3i		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,26 (4) 416,22

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6ay	3a		3-[5-Acetil-1-(2,5-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,13 (1) 393,13
6az	3q		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,16 (1) 382,3
6ba	3f		1-[3-(3-Clorofenil)-1-(4-fluoro-2-metil-bencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,24 (1) 398,12
6bb	3q		1-[1-(2-Fluorobencil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,26 (4) 364,18

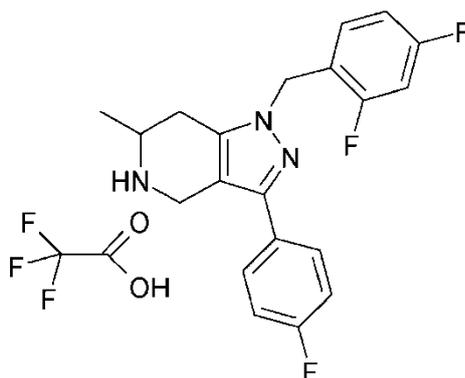
Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6bc	3d		1-[1-(2-Metoxibencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	4,73 (2) 430,32
6bd	3f		1-[3-(3-Clorofenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,19 (1) 396,08
6be	3b		(+)-1-[3-(4-Fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	4,79 (11) 382,23
6bf	3b		(-)-1-[3-(4-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	4,79 (11) 382,23

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6bg	3b		1-[1-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	2,47 (12) 402,00
6bh	3 g		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,13 (4) 416,12
6bi	3j		5-[5-Acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo	1,26 (4) 411,19

Comp. nº	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6bj	3k		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(3-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	3,45 (13) 386,18
6bk	3l		1-[1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,2 (1) 435,88
6bl	3b	 <p>Enantiómero 1</p>	1-[1-[1-(4-Clorofenil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona, enantiómero 1	3,81 (8) 412,14

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
6bm	3b	 <p>Enantiómero 2</p>	1-[1-[1-(4-Clorofenil)-propil]-3-(4-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona, enantiómero 2	3,81 (8) 412,14
6bn	3d		1-[1-(2-Fluoro-4-metil-bencil)-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	1,35 (4) 432,13

Sal de trifluoroacetato de 1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (7a)



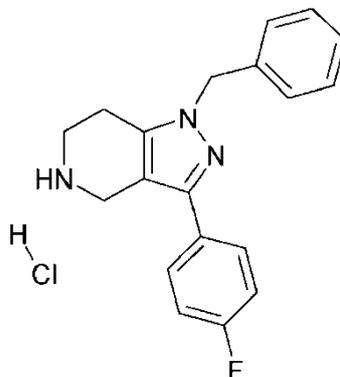
5 Según el Esquema 4:

A una disolución de hexametildisilazida de litio 1 N en tetrahidrofurano seco (4,69 ml, 4,69 mmoles) a -78°C se añadió gota a gota una disolución de N-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (1,0 g, 4,69 mmoles) en éter dietílico seco (9 ml), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió una disolución de cloruro de 4-fluorobenzoílo (743 mg, 4,69 mmoles) en éter dietílico seco. La mezcla se dejó calentar hasta 25°C toda la noche. Se añadió agua, la disolución se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y la disolución se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en etanol (25 ml) y tetrahidrofurano (11 ml), se añadió (2,4-difluoro-bencil)-hidrazina (731 mg, 4,62 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 min. a 25°C. La mezcla se vertió en NaOH acuoso 1 N, se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y la disolución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en HCl 4N/dioxano (3 ml, 12 mmoles) y se agitó durante 2 días. Los disolventes se evaporaron, y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua

con trifluoroacético ácido al 0,1%) para dar 257 mg de sal de trifluoroacetato de 1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (7a).

$R_t = 1,05$  min. (método 4 de LC). Masa detectada: 358,24 [M+H<sup>+</sup>]

Hidrocloruro de 1-bencil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (7b)



5

Según el Esquema 5:

Una mezcla de 1-[1-bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (6e) (6,9 g, 20 mmoles), etanol (73 ml) y HCl acuoso 10N (137 ml) se agitó a 80°C durante 2 h y después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, y el producto se separó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua fría para dar 4,87 g de hidrocloreuro de 1-bencil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (7b).

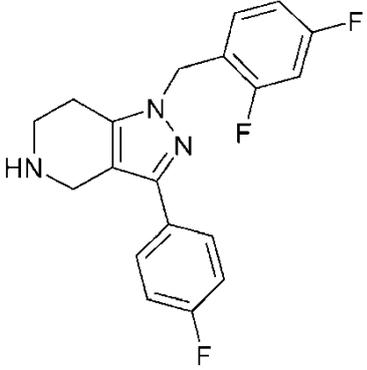
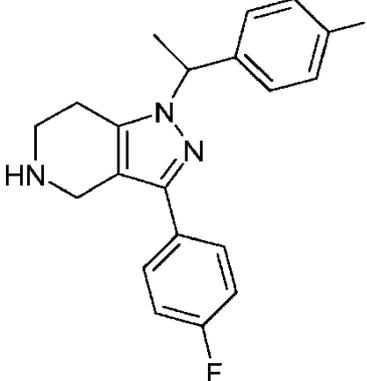
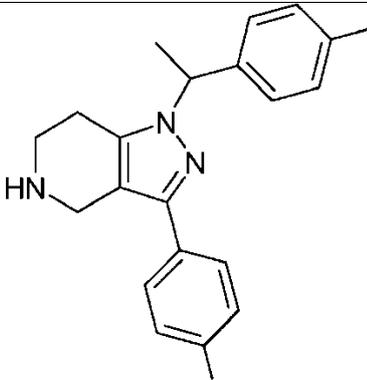
10

$R_t = 1,80$  min. (método 12 de LC). Masa detectada: 308,17 [M+H<sup>+</sup>]

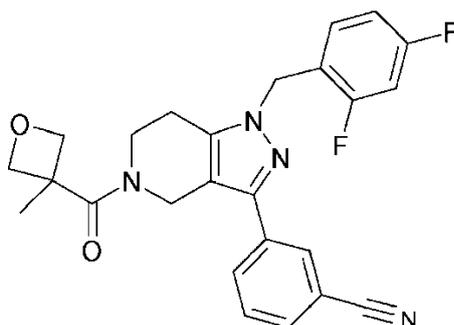
15

Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 5, siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (7b). Las condiciones de reacción variaron ligeramente para el tiempo de reacción (2 h-3 días), concentración del HCl acuoso (2-10M) y procedimiento de tratamiento (algunas veces tras la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético). La amina libre se obtuvo fácilmente añadiendo NaHCO<sub>3</sub> acuoso y extrayendo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, combinando las capas orgánicas, secando sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, separando por filtración y evaporando los disolventes del filtrado hasta sequedad.

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	$R_t$ [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
7c	6a		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	0,96 (4) 351,33

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (Método de LC) [M+H <sup>+</sup> ]
7d	6f		1-(2,4-Difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	1,07 (4) 344,19
7e	6be		3-(4-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero 1)	2,01 (3) 340,1
7f	6bf		3-(4-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero 2)	2,01 (3) 340,11

3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonnitrilo (8a)

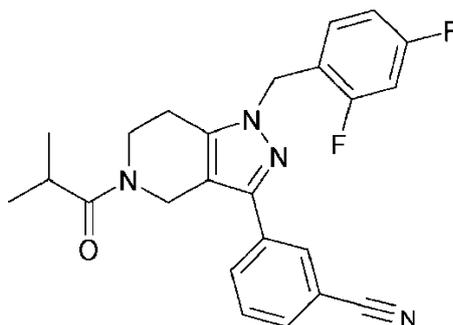


Según el Esquema 6, método A:

- 5 A una disolución fría a 10°C de trifluoroacetato de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,055 g, 0,118 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió trietilamina (18 µl, 0,13 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (17 mg, 0,124 mmoles), ácido 3-metil-3-oxetanocarboxílico (13,8 mg) y finalmente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (24 mg, 0,124 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 16 h y se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 38 mg de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-5-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8a).

R<sub>t</sub> = 1,23 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 449,27 [M+H<sup>+</sup>]

- 10 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8b)

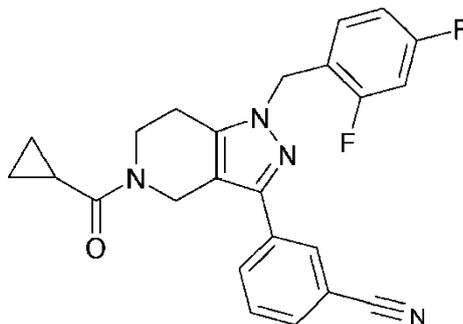


Según el Esquema 6, método B:

- 15 Una mezcla de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,057 g, 0,163 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 mg, 0,327 mmoles) y cloruro de isobutililo (21 mg, 0,196 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN seco (1,5 ml) se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió agua, la disolución se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 48 mg de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8b).

R<sub>t</sub> = 1,18 min. (método 1 de LC). Masa detectada: 421,29 [M+H<sup>+</sup>]

- 20 3-[5-Ciclopropanocarbonil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8c)

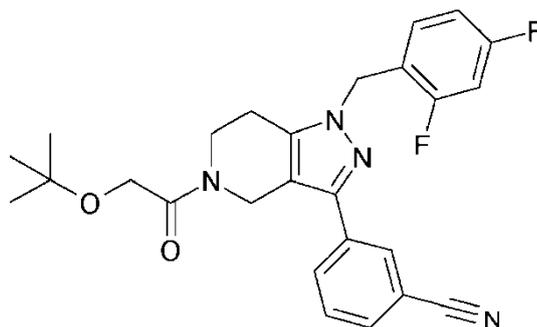


Según el Esquema 6, método C:

- 25 A una mezcla fría a 0°C de sal de hidrocloreto de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,050 g, 0,129 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (44 mg, 0,517 mmoles), agua (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (13,5 mg, 0,129 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. Se añadió agua, la disolución se extrajo 2 veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 21 mg de 3-[5-ciclopropanocarbonil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8c).

- 30 R<sub>t</sub> = 4,14 min. (método 13 de LC). Masa detectada: 419,18 [M+H<sup>+</sup>]

3-[5-(2-terc-Butoxi-acetil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8d)

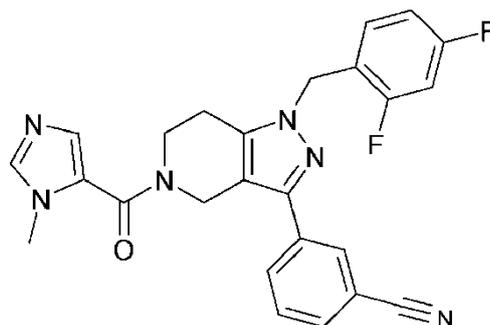


Según el Esquema 6, método D:

- 5 A una mezcla fría a 0°C de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,4 g, 1,142 mmoles) y ácido 2-terc-butoxiacético (196 mg, 1,485 mmoles) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,59 g, 4,57 mmoles) y TOTU tetrafluoroborato de (O-(ciano(etoxicarbonil)metilnamino)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 562 mg, 1,71 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 120 mg de 3-[5-(2-terc-butoxi-acetil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8d).

R<sub>t</sub> = 1,34 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 465,3 [M+H<sup>+</sup>]

- 10 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(3-metil-3H-imidazol-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8w)

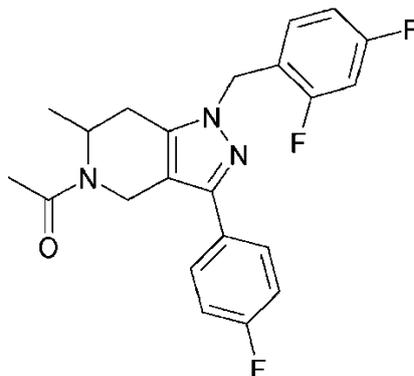


Según el Esquema 6, método E:

- 15 Una mezcla de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,04 g, 0,114 mmoles), cloruro de 3-metil-3H-imidazol-4-carbonilo (0,083 g, 0,457 mmoles) y trietilamina (138 mg, 1,37 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a 25°C durante 16 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 43 mg de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-5-(3-metil-3H-imidazol-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8w).

R<sub>t</sub> = 3,53 min. (método 2 de LC). Masa detectada: 459,24 [M+H<sup>+</sup>]

- 20 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (8z)

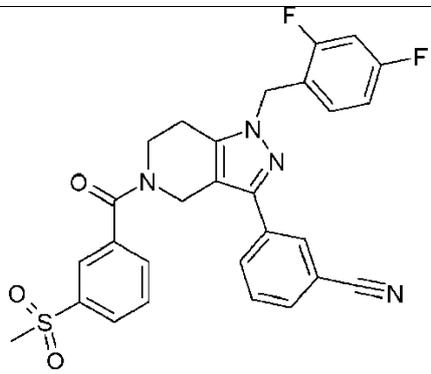
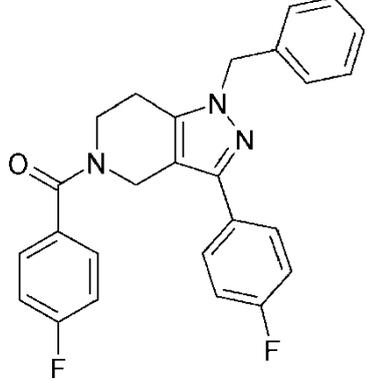
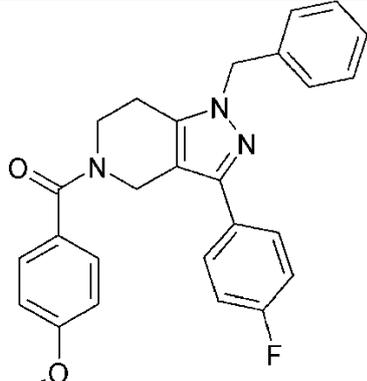


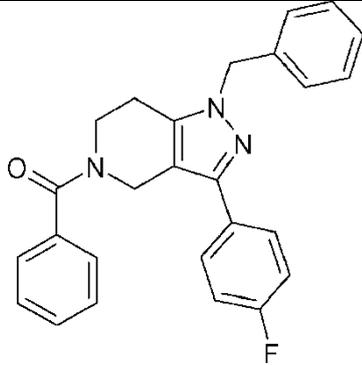
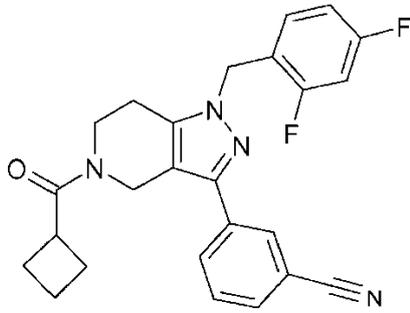
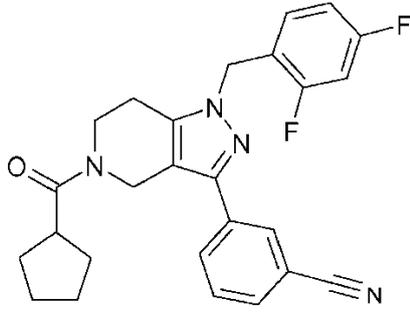
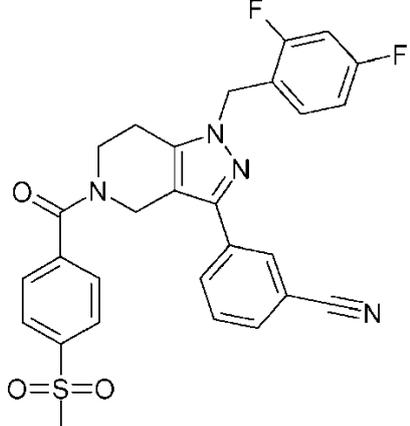
Según el Esquema 6, método F:

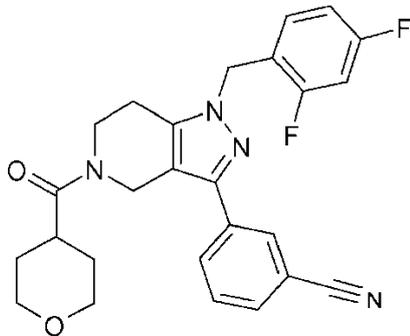
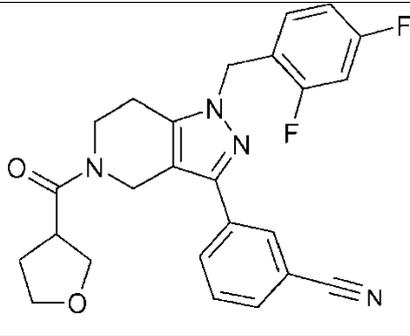
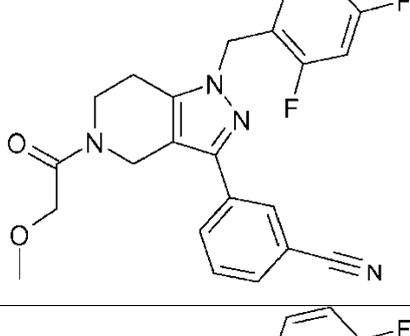
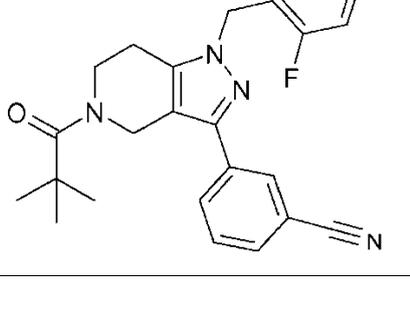
Una mezcla de 1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (7a) (0,53 g, 1,35 mmoles), anhídrido acético (5,5 ml) y piridina (5,5 ml) se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se vertió en 50 ml de agua, se extrajo con 150 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 veces NaOH 0,5 N (50 ml) y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se cromatógrafió en gel de sílice (eluyendo con heptano/acetato de etilo) para dar 156 mg de 1-[1-(2,4-difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (8z).

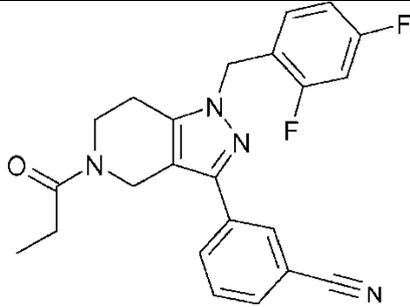
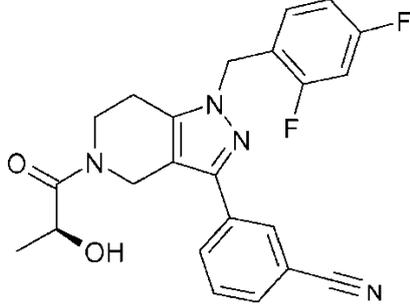
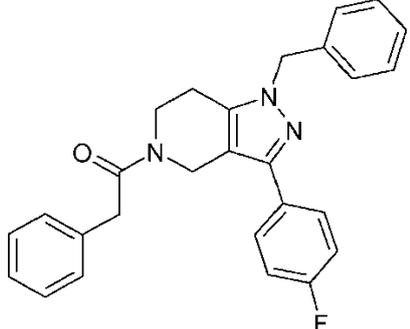
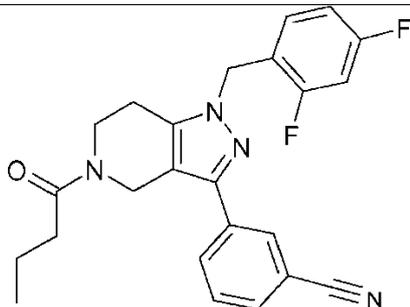
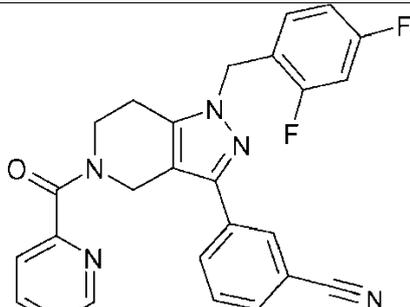
R<sub>t</sub> = 1,3 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 400,22 [M+H<sup>+</sup>]

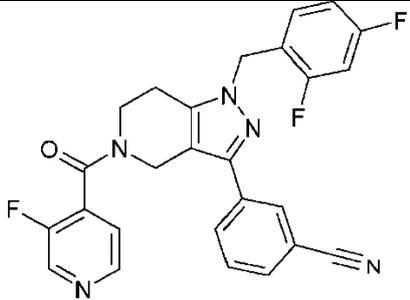
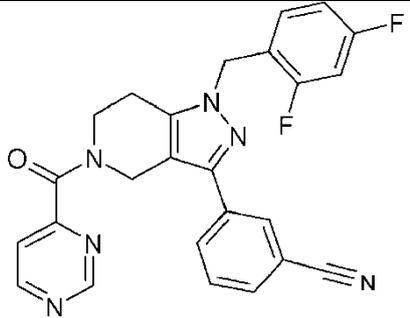
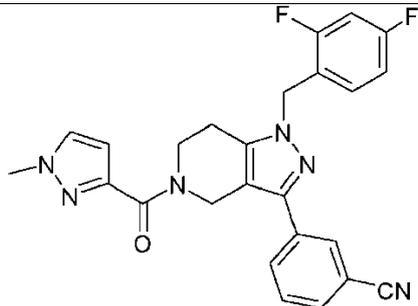
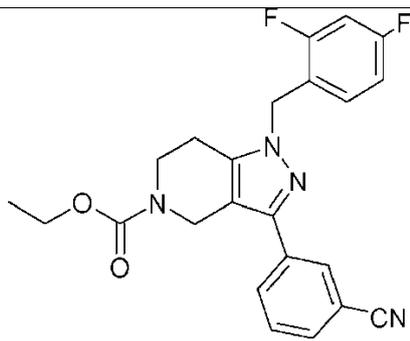
Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 6 siguiendo uno de los métodos descritos para la síntesis de 8a-8c (Método (A) según 8a, Método (B) y Método (C) según 8c). Los reactivos acilantes son obvios para el experto en la técnica, y por lo tanto no se mencionan.

Comp. n°	SC (M)	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (LC-Método) [M+H <sup>+</sup> ]
8e	7c (A)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(3-metanosulfonilbenzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	3,93 (13) 533,16
8f	7b (C)		[1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona	3,49 (8) 430,1
8g	7b (C)		[1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona	3,44 (8) 442,13

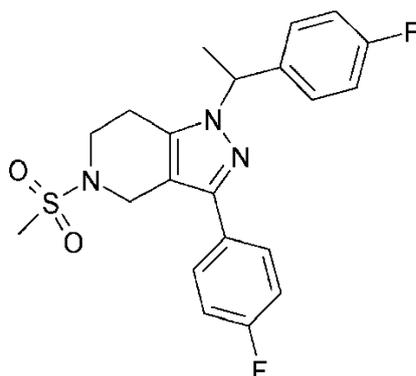
Comp. n°	SC (M)	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> /[min.] (LC-Método) [M+H <sup>+</sup> ]
8h	7b (C)		[1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-fenilmetanona	3,45 (8) 412,1
8i	7c (B)		3-[5-Ciclobutanocarbonil-1-(2,4-difluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzoniitrilo	1,2 (1) 433,28
8j	7c (B)		3-[5-Ciclopentanocarbonil-1-(2,4-difluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzoniitrilo	1,23 (1) 447,23
8k	7c (A)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(4-metanosulfonilbenzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzoniitrilo	3,97 (13) 533,15

Comp. n°	SC (M)	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (LC-Método) [M+H <sup>+</sup> ]
8l	7c (C)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,23 (4) 463,29
8m	7c (C)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,23 (4) 449,25
8n	7c (B)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(2-metoxiacetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,24 (4) 423,18
8o	7c (B)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(2,2-dimetilpropionil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,36 (4) 435,31

Comp. n°	SC (M)	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (LC-Método) [M+H <sup>+</sup> ]
8p	7c (B)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,28 (4) 407,27
8q	7c (A)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-((S)-2-hidroxiopropionil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,18 (4) 423,25
8r	7b (C)		1-[1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-fenil-etanona	3,47 (8) 426,12
8s	7c (C)		3-[5-Butiril-1-(2,4-difluorobencil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	1,18 (1) 421,28
8t	7c (C)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(piridin-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	4,07 (13) 456,17

Comp. n°	SC (M)	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> /[min.] (LC-Método) [M+H <sup>+</sup> ]
8u	7c (A)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(3-fluoropiridin-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzotrilo	4,49 (2) 474,19
8v	7c (A)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(pirimidina-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzotrilo	1,19 (4) 457,31
8x	7c (E)		3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzotrilo	4,49 (2) 459,24
8y	7c (B)		Éster etílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	1,35 (4) 423,2

3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, enantiómero 1 (9a)



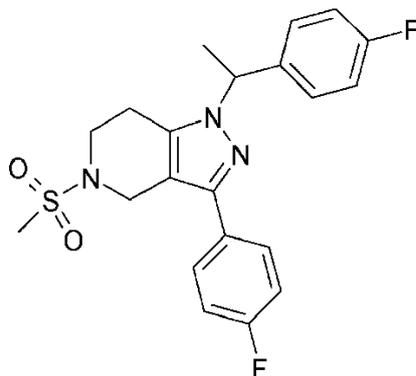
enantiómero 1

Según el Esquema 7:

- 5 A una mezcla de 3-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero 1) (7e) (0,120 g, 0,353 mmoles) y trietilamina (0,135 ml, 1,06 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de metanosulfonilo (49 mg, 0,424 mmoles), y la mezcla se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 16 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 96 mg de 3-(4-fluoro-fenil)-1-[(R)-1-(4-fluorofenil)-etil]-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (9a).

$R_t = 3,58$  min. (método 8 de LC). Masa detectada: 418,09  $[\text{M}+\text{H}^+]$

- 10 3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, enantiómero 2 (9b)

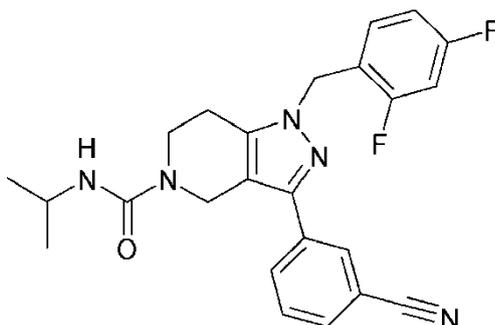


enantiómero 2

- 15 La 3-(4-fluoro-fenil)-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, enantiómero 2 (9b), se obtuvo partiendo de 3-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero 2) (7f) siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (9a).

$R_t = 3,58$  min. (método 8 de LC). Masa detectada: 418,09  $[\text{M}+\text{H}^+]$

Isopropilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (11a)

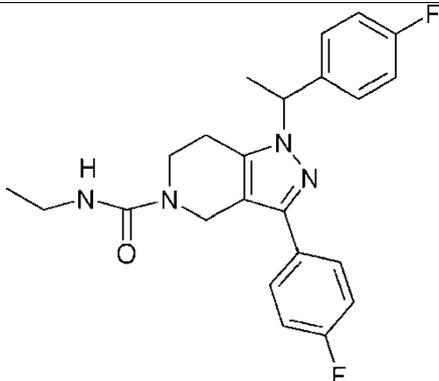
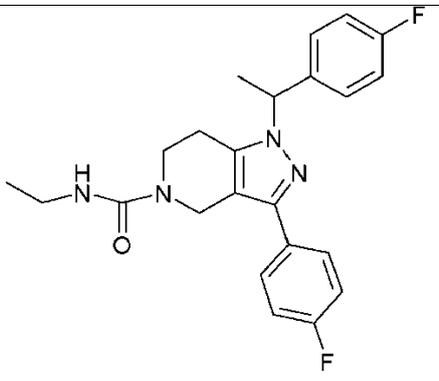


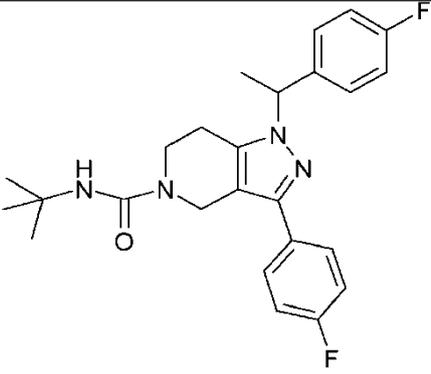
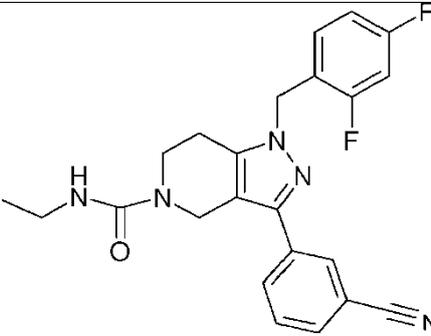
Según el Esquema 8:

5 A una mezcla de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,060 g, 0,171 mmoles) y trietilamina (138 mg, 1,37 mmoles) a 0°C se añadió isocianato de isopropilo (17,5 mg, 0,21 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de trifluoroacético) para dar 19 mg de isopropilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (11a).

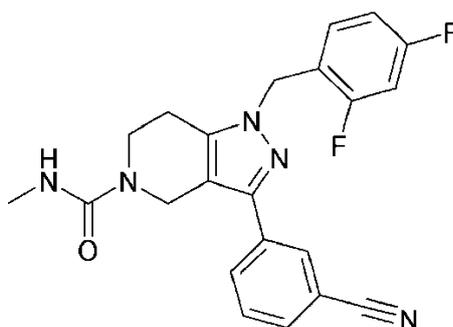
R<sub>t</sub> = 1,16 min. (método 1 de LC). Masa detectada: 436,25 [M+H<sup>+</sup>]

Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 9, siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (11 a).

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>t</sub> [min.] (LC-Método) [M+H <sup>+</sup> ]
11b	7e	 <p>enantiómero 1</p>	Etilamida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico, enantiómero 1	3,45 (8) 411,17
11c	7f	 <p>enantiómero 2</p>	Etilamida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico, enantiómero 2	3,45 (8) 411,16

11f	7e	 <p>enantiómero 1</p>	<p>terc-Butilamida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico, enantiómero 1</p> <p>4,15 (13) 439,15</p>
11h	7c		<p>Etilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico</p> <p>1,14 (1) 422,21</p>

Metilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (12a)

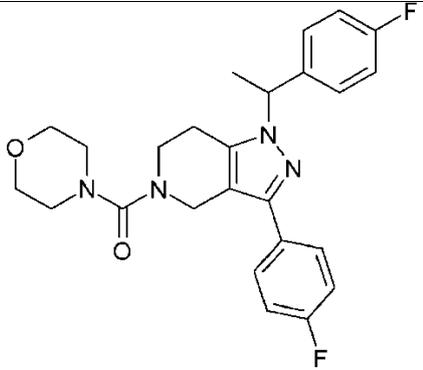
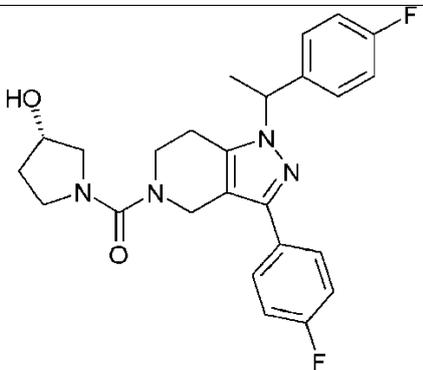
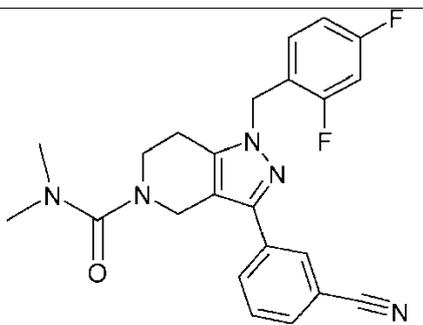
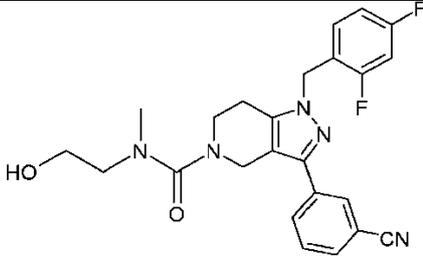


5 Según el Esquema 9:

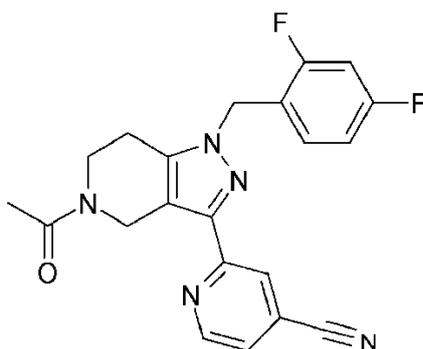
A una mezcla de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (7c) (0,060 g, 0,171 mmoles) y trietilamina (60 mg, 0,60 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  se añadió clorofornio de para-nitrofenilo (38 mg, 0,188 mmoles), y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 45 min. Se añadió metilamina 2 M en tetrahidrofurano (2 ml, 4 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 3,4 mg de metilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (12a).

$R_t = 1,11$  min. (método 1 de LC). Masa detectada: 408,15  $[\text{M}+\text{H}^+]$

Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 10, siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (12a), pero a una temperatura de reacción de  $80^\circ\text{C}$ .

Comp. n°	SC	Producto	Nombre químico	R <sub>f</sub> [min.] (Método) [M+H <sup>+</sup> ]
12b	7e	 <p>enantiómero 1</p>	{3-(4-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-morfolin-4-il-metanona, enantiómero 1	3,74 (13) 453,11
12c	7e	 <p>enantiómero 1</p>	{3-(4-Fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona, enantiómero 1	3,37 (13) 453,11
12d	7c		Dimetilamida del ácido 3-(3-cianofenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	1,16 (1) 422,2
12e	7c		(2-Hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	1,34 (14) 452,1

2-[5-Acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-isonicotinonitrilo (13a)



Según el Esquema 10:

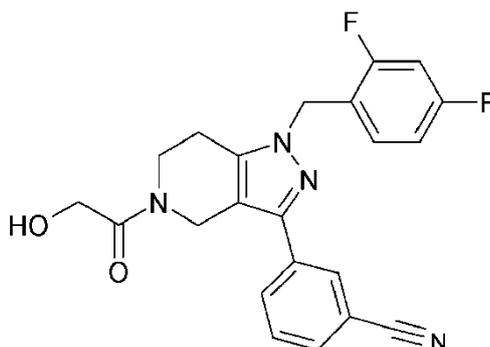
5 A una disolución de  $Zn(CN)_2$  (39 mg, 0,335 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0,016 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (0,6 ml) a  $150^\circ C$  se añadió lentamente una disolución de 1-[3-(4-Bromo-piridin-2-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (6j) (0,15 g, 0,335 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml). La mezcla se agitó a  $150^\circ C$  durante 3 h y después a  $25^\circ C$  durante 16 h. La mezcla se diluyó con metil-terc-butiléter, se filtró sobre Celite, se lavó con agua, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en metanol, y el sólido se separó por filtración para dar 67 mg de 2-[5-acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-isonicotinonitrilo (13a).

10  $R_t = 1,11$  min. (método 1 de LC). Masa detectada: 394,22  $[M+H]^+$

Los ejemplos en la tabla siguiente se obtuvieron según el Esquema 11 siguiendo una reacción similar como se describió para la síntesis de 13a. Algunas veces, los productos se purificaron mediante HPLC de fase inversa (gradiente de  $CH_3CN$ /agua con 0,1% de ácido trifluoroacético).

Comp n°	SC	Producto	Nombre químico	$R_t$ /[min.] (LC-Método) $[M+H]^+$
13b	6w		6-[5-Acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-piridin-2-carbonitrilo	1,11 (1) 394,22

15 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(2-hidroxi-acetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (14a)



Una disolución de 3-[5-(2-terc-Butoxi-acetil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (8d) (90 mg, 0,193 mmoles) y ácido trifluoroacético (221 mg, 1,94 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  se agitó a  $25^\circ C$

## ES 2 559 450 T3

durante 1 día. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 48 mg de 3-[1-(2,4-difluoro-bencil)-5-(2-hidroxi-acetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (14a).

R<sub>t</sub> = 1,19 min. (método 4). Masa detectada: 409,21 [M+H<sup>+</sup>]

- 5 Los siguientes métodos de LC se usaron para analizar las realizaciones ejemplares: se usaron las abreviaturas siguientes:

FA: ácido fórmico

TFA: ácido trifluoroacético

ACN: acetonitrilo

- 10 Método 1 de LC:

Fase estacionaria:	Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+FA al 0,05%:ACN + FA al 0,035% 95:5 (0 min.) hasta 5:95 (1,1 min.) hasta 5:95 (1,7 min.) hasta 95:5 (1,9 min.) hasta 95:5 (2 min.)
Caudal:	0,9 ml/min., 55°C

Método 2 de LC:

Fase estacionaria:	Waters XBridge C18 4,6*50 mm; 2,5 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+FA al 0,1%:ACN + FA al 0,1% 97:3 (0 min.) hasta 40:60 (3,5 min.) hasta 2:98 (4 min.) hasta 2:98 (5 min.) hasta 97:3 (5,2 min.) hasta 97:3 (6,5 min.);
Caudal:	1,3 ml/min.

Método 3 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18,4,6*50; 2,5 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05% 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,2 min.) hasta 5:95 (2,4 min.) hasta 5:95 (3,2 min.) hasta 95:5 (3,3 min.) hasta 95:5 (4,0 min.)
Caudal:	1,7 ml/min., 40°C

15

Método 4 de LC:

Fase estacionaria:	Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+FA al 0,1%:ACN + FA al 0,08% 95:5 (0 min.) hasta 5:95 (1,1 min.) hasta 5:95 (1,7 min.) hasta 95:5 (1,8 min.) hasta 95:5 (2 min.)
Caudal:	0,9 ml/min., 55°C

Método 5 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18,4,6*50, 2,5 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05% 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,2 min.) hasta 5:95 (2,4 min.) hasta 5:95 (3,5 min.) hasta 95:5 (3,6 min.) hasta 95:5 (4,5 min.)

## ES 2 559 450 T3

Caudal:	1,7 ml/min., 50°C
---------	-------------------

### Método 6 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18,4,6*50, 2,5 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05% 95:5 (0 min.) hasta 5:95 (2,6 min.) hasta 5:95 (3,0 min.) hasta 95:5 (3,1 min.), hasta 95:5 (4,0 min.)
Caudal:	1,7 ml/min., 40°C

### Método 7 de LC:

Fase estacionaria:	Merck Chromolith FastGrad. RP-18e, 50x2 mm
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05% 98:2 (0 min.) hasta 98:2 (0,2 min.) hasta 2:98 (2,4 min.) hasta 2:98 (3,2 min.) hasta 98:2 (3,3 min.) hasta 98:2 (4 min.)
Caudal:	2 ml/min., 50°C

5

### Método 8 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18, 4,6*50,2,5 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05% 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,3 min.) hasta 5:95 (3,5 min.) hasta 5:95 (4 min.)
Caudal:	1,3 ml/min., 40°C

### Método 9 de LC:

Fase estacionaria:	Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+FA al 0,05%:ACN + FA al 0,035% 98:2 (0 min.) hasta 5:95 (2 min.) hasta 5:95 (2,6 min.) hasta 95:5 (2,7 min.) hasta 95:5 (3 min.)
Caudal:	0,9 ml/min. 55°

### 10 Método 10 de LC:

Fase estacionaria:	0,2 μ I10 X20 Luna C18, 3μ
Gradiente:	0 min. 93% de H <sub>2</sub> O (TFA al 0,05%)-1,0 min.- ACN al 95%; 95% de ACN hasta 1,45 min.; 7% de ACN 1,50 min.
Caudal:	1 ml/min. 55°C

### Método 11 de LC:

Fase estacionaria:	Waters XBridge C18 4,6*50 mm; 2,5 μ
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+FA al 0,1%:ACN + FA al 0,08% 97:3 (0 min.) hasta 40:60 (3,5 min.) hasta 2:98 (4 min.) hasta

## ES 2 559 450 T3

	2:98 (5 min.) hasta 97:3 (5,2 min.) hasta 97:3 (6,5 min.)
Caudal:	1,3 ml, 45°C

Método 12 de LC:

Fase estacionaria:	YMC JSphere 33*2,4 $\mu$
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+FA al 0,05%:ACN + FA al 0,05% 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,5 min.) hasta 5:95 (3,5 min.) hasta 5:95 (4 min.)
Caudal:	1,3 ml/min., r.t.

método 13 de LC:

Fase estacionaria:	YMC-Pack JSphere H80 33*2.
Gradiente:	H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%:CH <sub>3</sub> OH+TFA al 0,05% 98:2 (1 min.) hasta 5:95 (5,0 min.) hasta 5:95 (6,25 min.)
Caudal:	1,0 ml/min., r.t.

5

Método 14 de LC:

Fase estacionaria:	YMC-JSphere-ODS-H80 (20 x 214 $\mu$ )
Gradiente:	0 min. 96% de H <sub>2</sub> O (TFA al 0,05%) hasta 95% de CH <sub>3</sub> CN (2,4 min.) hasta 4% de CH <sub>3</sub> CN (2,45 min.)
Caudal:	1,0 ml/min., 30°C

Método 15 de LC:

Fase estacionaria:	YMC JSphere 33*2,4 $\mu$ .
Gradiente:	(ACN + TFA al 0,05%):H <sub>2</sub> O+TFA al 0,05%; 5:95 (0 min.) hasta 5:95 (0,5 min.) hasta 95:5 (3,5 min.) hasta 95:5 (4 min.)
Caudal:	1,3 ml/min.

### 10 Determinación de la actividad sobre el canal TASK-1 en oocitos de Xenopus

Canales TASK-1 humanos se expresaron en oocitos de Xenopus. Para este fin, se aislaron oocitos de Xenopus laevis y se desfolicularon. Subsiguientemente, ARN sintetizado in vitro que codifica TASK-1 se inyectó en los oocitos. Después de dos días de expresión de la proteína TASK-1, se midieron las corrientes de TASK-1 mediante fijación de voltaje con dos microelectrodos. Los datos se adquirieron y analizaron usando un amplificador TEC-10cx (NPI Electronic, Tamm, Alemania) conectado a una interfaz ITC-16 (Instrutech Corp., Long Island, USA) y software Pulse (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Los oocitos se fijaron a -90 mV, y las corrientes mediadas por TASK-1 se midieron durante pulsos de voltaje de 500 ms a 40 mV. Los oocitos se superfundieron continuamente con tampón ND 96 que contiene NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 5 mM (pH ajustado a 7,4 con NaOH). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

20 Se añadieron consecutivamente sustancias de ensayo a la disolución del baño, a concentraciones crecientes. Los efectos de los compuestos se calcularon como el porcentaje de inhibición de la corriente de control de TASK-1 antes de la aplicación del compuesto. Los valores de IC<sub>50</sub> se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación general de respuesta frente a la dosis.

## ES 2 559 450 T3

Los siguientes productos/compuestos se ensayaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente, y se midieron las siguientes actividades (valores de IC50 o inhibición (en %) a 5  $\mu$ M).

Ejemplo nº	IC50 ( $\mu$ M)	Inhibición (%) a 5 $\mu$ M
6a	0,095	
6ab		76%
6ac		80%
6ad		86%
6ae		84%
6af		72%
6ag		75%
6ah		53%
6ai		79%
6aj		76%
6ak	0,27	
6al		75%
6am	0,114	
6an	0,187	
6ao	0,258	
6ap	0,285	
6aq	0,359	
6ar	0,552	
6as	0,659	
6at	0,72	
6av	0,911	
6aw	0,947	
6ax	0,975	
6ay		86%
6az		89%
6b	0,172	
6ba		81%
6bb		82%
6bc		70%
6bd	<10	
6be	0,5	
6bf	0,5	

ES 2 559 450 T3

Ejemplo nº	IC50 (µM)	Inhibición (%) a 5 µM
6bg	0,398	
6bh	<10	
6bi	1,645	
6bj	1,16	
6bk	1,15	
6bl	0,966	
6bm	0,251	
6bn		81%
6c	0,215	
6d	0,422	
6f	0,598	
6g	0,0995	
6h	0,19	
6i	0,216	
6j	<10	
6k		78%
6m	2,441	
6n	0,091	
6o	<10	
6p		88%
6q		70%
6r		79%
6s		83%
6t		62%
6u		89%
6v		73%
6w	<10	
6x		82%
6y		86%
6z		75%
8a	0,276	
8b	0,019	
8c	0,047	
8d		75%

ES 2 559 450 T3

Ejemplo nº	IC50 (µM)	Inhibición (%) a 5 µM
8e	1,625	
8f	1,28	
8g	3,264	
8h	2,399	
8i	0,064	
8j	0,722	
8k	0,906	
8l	0,585	
8m	0,89	
8n		80%
8o	0,131	
8p	0,53	
8q	0,756	
8r	1,138	
8s	<10	
8t	0,246	
8u	0,416	
8v	0,864	
8w	1,149	
8x	1,878	
8y		77%
8z	0,511	
9a	0,54	
9b	0,611	
11a		76%
11b	1,52	
11c	1,167	
11f		58%
11h		91%
12a	0,38	
12b	0,511	
12c	0,734	
12d		74%
12e		65%

Ejemplo nº	IC50 (µM)	Inhibición (%) a 5 µM
13a	0,422	
13b	0,462	
14a	<10	

Investigación del período refractario y de la vulnerabilidad auricular izquierda en el cerdo

5 Los compuestos se ensayaron para determinar la prolongación del período refractario y la actividad antiarrítmica en la aurícula del cerdo anestesiado, como se describe en la bibliografía (Knobloch et al. 2002. Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 366; 482-487). Aquí, la acción antiarrítmica está relacionada con la inhibición de la aparición de episodios de arritmias que son inducidas por un estímulo extra colocado prematuramente (S2) en la aurícula izquierda (= vulnerabilidad auricular izquierda). Los valores del período refractario se señalan en porcentaje de los valores basales 15 minutos después de la inyección. Los valores medios para los períodos refractarios se muestran a partir de tres frecuencias (150, 200 y 250/min.). Los valores inhibidores para la inhibición de episodios de arritmias se refieren a 3 medidas (3 puntos de tiempo) antes de la administración frente a 3 medidas durante la primera hora tras la administración de los compuestos.

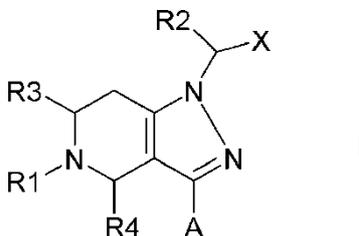
15 En la tabla 1 se muestra la acción de 3-[5-acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (6a) sobre el período refractario de la aurícula izquierda y la actividad antiarrítmica en el cerdo anestesiado tras la administración de bolo de 1 mg/kg. A partir de los resultados mostrados en la tabla 1, se observa que fue posible prevenir el 61% de las arritmias inducidas.

Tabla 1:

	Valor medio
% de incremento en el periodo refractario	14%
% de inhibición de las arritmias	61%
Número de animales	n=3

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 A = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,  
 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,  
 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;
- 10 X = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,  
 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,
- 15 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;  
 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;  
 R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;  
 R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;  
 R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- 20 o en la que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);;  
 R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,  
 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y
- 25 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y  
 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y
- 30 en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y  
 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;  
 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,
- 35 en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y  
 en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;  
 R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y

5 con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y X es un resto de fenilo, el resto de A no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-tiofenilo o 4-metil-tiofenilo, y

10 con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

A = fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

15 en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

X = un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

20 en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor.

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

25 R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);;

30 R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

35 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

40 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

5 A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

10 X = un heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo,

en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

15 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

20 y en el que

R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, fenilo, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

25 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

30 en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-

en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

35 en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi; y

40 R7 = H, metilo-, etilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

5 X = un heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo,

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-;

10 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, metilo, etilo, ciclopropilo;

R3 y R4 = H, y

R5 = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

15 y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, en el que

A = un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

20 en el que el heteroarilo está sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

X = fenilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

25 en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

30 R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);;

R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

35 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

40 en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

5 R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 con la condición de que A no sea 4-metiltiofenilo si en los compuestos de fórmula I R5 es metilo y R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que

A = 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

en el que los restos de piridilo están sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

15 X = fenilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,

en el que estos restos están sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

20 R2 = H, metilo, etilo, ciclopropilo;

R3 y R4 = H; y

R5 = H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butyl

o en el que

R5 = ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

25 o en el que

R5 = alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, o OCF<sub>3</sub>,

o en el que

R5 = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-

o en el que

30 R5 = fenilo o fenilometilo-,

en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-;

o en el que,

R5 = R7R6N-, en el que

35 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi; y

R7 = H, metilo-, etilo;

o en el que

40 R5 = heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

5 en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

o en el que

R5 = un heterociclo alifático,

10 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo y tetrahidrofurano, tetrahidropirano, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

A es igual a fenilo,

en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

20 X es igual a fenilo,

en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

25 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);;

30 R5 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

35 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

40 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

5 con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y X es un resto de fenilo, el resto de A no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, o 3-trifluorometil-fenilo, y

10 con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que

A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

15 X = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R1 = R5-C(=O)- o metil-SO<sub>2</sub>-;

20 R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en el que

25 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

30 en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, metil-SO<sub>2</sub>-,

o en el que

R5 es igual a H

o en el que

R5 es igual a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

35 o en el que

R5 es igual a alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-,

o en el que

R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

o en el que

40 R5 es igual a fenilo- o fenilometilo-,

en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en el que

5 R5 es igual a R7R6N-, en el que

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto hidroxilo, metoxi o etoxi, y

R7 = H, metilo-, etilo-;

o en el que

10 R5 es igual a un heterociclo alifático,

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y

15 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que

A = fenilo,

20 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

X = fenilo,

25 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R1 = R5-C(=O)-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

30 o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en el que

R5 es igual a alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),

o en el que

R5 es igual a metilo,

35 con la condición de que si R5 es metilo y R2, R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

40 A = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

5 X = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

10 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);;

15 y en el que

R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

20 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en el que R5 es metilo,

25 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluormetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo A no sea a 4-fluoro-fenilo, y

30 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, 4-metil-tiofenilo, 2-tiofenilo, y

35 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea fenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, y

con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo, y R3 y R4 sean iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, y

o en el que

R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>,

40 en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar sustituidos por flúor;

o en el que

R5 es igual a cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

- o en el que  
R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,  
en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;  
o en el que
- 5 R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,  
o en el que  
R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,  
en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-, y
- 10 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,  
con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonyl-fenilo o 4-metilsulfonyl-fenilo;  
o en el que  
R5 es igual a R7R6N-, en el que
- 15 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi y  
R7 = H, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-  
o en el que  
R5 es igual a un heterociclo alifático,
- 20 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropyranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y  
en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y  
en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,
- 25 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropyran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo.
11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que
- A = fenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo,  
en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;
- 30 X = fenilo,  
en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,
- 35 o  
piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo,  
en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-;
- 40 R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-;  
R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en el que

5 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

10 en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, metil-SO<sub>2</sub>-,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en el que R5 es metilo,

15 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y

20 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea un 4-fluoro-fenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-tiofenilo, 4-metiltiofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo o 4-acetoxifenilo, y

25 o en el que

R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>;

o en el que

R5 es igual a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

30 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

o en el que

R5 es igual a alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en el que

35 R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en el que

R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

40 en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonyl-fenilo o 4-metilsulfonyl-fenilo;

o en el que

R5 es igual a R7R6N-, en el que

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de hidroxilo, metoxi o etoxi y

5 R7 = H, metilo-, etilo-

o en el que

R5 es igual a un heterociclo alifático,

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y

10 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

15 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidropirano-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo, y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que

A es igual a fenilo,

20 en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

X es igual a fenilo,

en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

25 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

30 o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);;

y en el que

R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

35 en el que los restos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en el que R5 es metilo,

40 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y

- con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo, A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea a 4-fluoro-fenilo, y
- 5 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es fenilo, A no sea fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 4-metil-tiofenilo, 2-tiofenilo, y
- con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea fenilo, 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etiloxi-fenilo, 4-acetoxifenilo, y
- 10 con la condición de que si R5 es metilo y R2 es metilo, y R3 y R4 son iguales a H y A es igual a 4-fluoro-fenilo, el resto de X no sea fenilo, y
- o en el que
- R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>,
- en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo puede estar reemplazado con flúor;
- o en el que
- 15 R5 es igual a cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,
- con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,
- o en el que
- R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-,
- 20 en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;
- o en el que
- R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,
- o en el que
- R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,
- 25 en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-, y
- en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,
- con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonil-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo;
- 30 o en el que
- R5 es igual a R7R6N-, en el que
- R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH, metoxi o etoxi y
- R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,
- 35 o en el que
- R5 es igual a un heterociclo alifático,
- en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y
- 40 en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y
- en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo.

R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

5 en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que

10 A = fenilo,

en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

X = fenilo,

15 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R1 = R5-C(=O)- o metil-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

20 R4 = H, metilo-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

y en el que

25 R5 es igual a un heteroarilo o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en el que los restos de heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo, y

en el que estos restos están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, metil-SO<sub>2</sub>-,

30 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea pirimidin-4-ilo, piridina-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo o 1-metil-imidazol-2-ilo,

o en el que R5 es metilo,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, A no sea piridina-3-ilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, y

35 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 3-cianofenilo, A no sea un resto de 4-fluorofenilo, y

40 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R3 es metilo, R2 y R4 son hidrógeno y X es un resto de 2,4-difluoro-fenilo, A no sea a 4-fluoro-fenilo, y con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, R2, R3 y R4 son hidrógeno y A es 4-fluoro-fenilo, X no sea 2-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo o 4-acetoxifenilo, y

o en el que

R5 es igual a H, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>;

o en el que

R5 es igual a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea ciclopropilo,

o en el que

5 R5 es igual a alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

o en el que

R5 es igual a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-metilo-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

10 o en el que

R5 es igual a fenilo-, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-,

en el que los restos de fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, CN, metil-SO<sub>2</sub>-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

15 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metilsulfonyl-fenilo, 4-metilsulfonyl-fenilo;

o en el que

R5 es igual a R<sup>7</sup>R<sup>6</sup>N-, en el que

20 R<sup>6</sup> = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciclopropilo-, en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de hidroxilo, metoxi o etoxi y

R<sup>7</sup> = H, metilo-, etilo-

o en el que

R5 es igual a un heterociclo alifático,

25 en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropyranilo, morfolinilo, piperidinilo, pyrrolidinilo, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar reemplazados por flúor,

30 con la condición de que si en los compuestos de fórmula I, A es un resto de 3-cianofenilo y X es un resto de 2,4-difluorofenilo, R5 no sea 3-metil-oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropyran-4-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo,

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que

A = fenilo,

35 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-;

X = fenilo,

40 en el que el resto de fenilo está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, metoxi, etoxi, OCF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-C(O)- y metil-SO<sub>2</sub>-,

R<sup>1</sup> = R<sup>5</sup>-C(=O)-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ciclopropilo-;

R3 = H, metilo-;

R4 = H, metilo-;

o en el que R3 y R4 forman juntos un puente de etileno;

5 y en el que

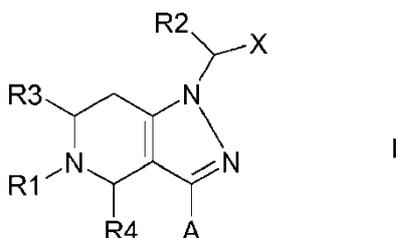
R5 es igual a alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 15. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en isopropilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; etilamida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; etilamida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; tert-butilamida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; etilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; metilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; {3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-morfolin-4-il-metanona; {3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona; dimetilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; (2-hidroxi-etil)-metilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; 2-[5-acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-isonicotinonitrilo; 6-[5-acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-piridin-2-carbonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(2-hidroxi-acetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2-Metil-tiazol-4-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-Tiazol-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-tiofen-2-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-acetil-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-tiofen-3-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 4-[5-acetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-benzonitrilo; 3-[5-acetil-1-(1-(4-fluoro-fenil)-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-[Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,6-Difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-{3-(4-Fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(4-Fluoro-fenil)-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-trifluorometil-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-acetil-1-(2,5-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-2-metil-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2-Fluoro-bencil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2-Metoxi-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 5-[5-acetil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2-Fluoro-4-metil-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(4-Cloro-piridin-3-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(3-Metil-piridin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(4-Fluoro-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(4-Bromo-

piridin-2-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(2-Bromo-piridin-4-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(5-Bromo-piridin-3-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[11-acetil-5-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,11-triazatriciclo[6.2.1.0<sub>2,6</sub>]undeca-2(6),3-dien-3-il]-benzonitrilo; 1-[5-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,11-triazatriciclo[6.2.1.0<sub>2,6</sub>]undeca-2(6),3-dien-11-il]-etanona; 1-[1-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(4-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(4-Cloro-piridin-3-ilmetil)-3-m-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(3-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(6-metil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(6-Bromo-piridin-2-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-2-il)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(3-metil-oxetane-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Ciclopropanecarbonil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-(2-tert-Butoxi-acetil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(3-metanosulfonil-benzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; [1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; [1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona; [1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-fenil-metanona; 3-[5-Ciclobutanecarbonil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Ciclopentanecarbonil-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(4-metanosulfonil-benzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(2-metoxi-acetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(2,2-dimetil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(S)-2-hidroxi-propionil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-fenil-etanona; 3-[5-Butiril-1-(2,4-difluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(piridina-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluoro-acético; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(3-fluoro-piridina-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; compuesto con ácido trifluoro-acético; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(pirimidina-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(3-metil-3H-imidazol-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; éster etílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-(2,4-difluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; 1-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-6-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina; 3-(4-Fluoro-fenil)-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina; sus formas estereoisoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
17. Un compuesto de fórmula I o un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el canal TASK-1



en el que

- A = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

X = arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un heteroarilo de cinco o seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

5 en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-C(O)- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R5-C(=O)- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R2 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 R3 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

R4 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o R3, R4 forman juntos un puente de alquileno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

15 R5 = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R7R6N-, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclo alifático,

en el que el heterociclo alifático se selecciona del grupo de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y heterociclos alifáticos de 4 a 7 miembros que comprenden un átomo de oxígeno, y

en el que el heterociclo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de F, OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, y

20 en el que los restos de heteroarilo son sistemas anulares de cinco o seis miembros, que comprenden 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, y

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

25 R6 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en el que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo puede estar reemplazado por un resto de OH- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, y

en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R7 = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

30 en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por flúor.

18. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un medicamento según la reivindicación 16 o un compuesto según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento o prevención de arritmias, particularmente taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular.

35 19. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un medicamento según la reivindicación 16 o un compuesto según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento o prevención de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño centrales y obstructivas, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquido, control respiratorio central interrumpido, muerte súbita del infante, hipoxia postoperatoria y apnea, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios tras ventilación mecánica a largo plazo (discontinuación), trastornos respiratorios durante la adaptación en montañas elevadas, trastornos respiratorios agudos, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia e hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de obesidad-hipoventilación;

45 o para uso como un estimulante respiratorio para el tratamiento o prevención de depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones de procedimientos para pequeñas intervenciones o con fines de diagnóstico, o para uso como un estimulante respiratorio para el tratamiento o prevención de depresión respiratoria por opioides en tratamiento de dolor crónico, particularmente en cáncer o cuidado paliativo o sedaciones de procedimientos y/o para

discontinuación de ventilación mecánica a largo plazo;

o para uso en el tratamiento o prevención de esclerosis múltiple y trastornos inflamatorios o degenerativos del sistema nervioso central.