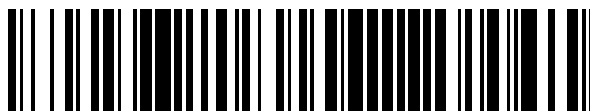


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 497**

51 Int. Cl.:

C07D 471/20 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2012** **E 12704985 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2670752**

54 Título: **Pirrolopirazin-amidas de piperidina espirocíclicas como moduladores de canales iónicos**

30 Prioridad:

10.06.2011 US 201161495538 P

02.02.2011 US 201161438685 P

09.02.2011 US 201161440987 P

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

08.06.2016

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)

50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

HADIDA RUAH, SARA S.;
KALLEL, EDWARD ADAM;
MILLER, MARK THOMAS;
ARUMUGAM, VIJAYALAKSMI;
MCCARTNEY, JASON;
ANDERSON, COREY;
GROOTENHUIS, PETER DIEDERIK JAN y
JIANG, LICONG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 573 497 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

Pirrollopirazin-amidas de piperidina espirocíclicas como moduladores de canales iónicos.

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de canales iónicos. La invención proporciona también composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y composiciones para uso en métodos para el tratamiento de diversos trastornos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es un mecanismo protector que permite a los animales sanos evitar el deterioro tisular y prevenir el deterioro ulterior del tejido lesionado. Sin embargo, existen muchas afecciones en donde el dolor persiste más allá de su utilidad, o en donde los pacientes podrían beneficiarse de la inhibición del dolor. Se cree que los canales de sodio regulados por voltaje juegan un papel crítico en la silenciación del dolor. Esta creencia está basada en los papeles conocidos de estos canales en la fisiología normal, estados patológicos originados por mutaciones en los genes de canales de sodio, trabajo preclínico en modelos animales de enfermedades, y la utilidad clínica de los agentes moduladores de canales de sodio conocidos (Cummins, T. R., Sheets, P. L., y Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 131 (3), 243 (2007); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17 (12), 1849 (2008); Krafte, D. S. y Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharmacol 8 (1), 50 (2008)).

25

Los canales de sodio regulados por voltaje (NaV's) son mediadores biológicos clave de la silenciación eléctrica. Los NaV's son los mediadores primarios de la cadena ascendente rápida del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (v.g. neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos), y son por tanto críticos para la iniciación de la silenciación en dichas células (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, 3ª edición (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel que juegan los NaV's en la iniciación y propagación de las señales neuronales, los antagonistas que reduzcan las corrientes de NaV pueden prevenir o reducir la silenciación neural. Así, los canales NaV están considerados como objetivos probables en estados patológicos en los que se predice que una excitabilidad reducida aliviará los síntomas clínicos, tales como dolor, epilepsia, y algunas arritmias cardíacas (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., y Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), 144 (2008)).

35

Los NaV's forman una subfamilia de la superfamilia de canales iónicos regulados por voltaje y comprenden 9 isoformas, designadas NaV 1.1- NaV 1.9. Las localizaciones tisulares de las 9 isoformas varían notablemente. NaV 1.4 es el canal de sodio primario de los músculos esqueléticos, y NaV 1.5 es el canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. Los NaV's 1.7, 1.8 y 1.9 están localizados fundamentalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que los NaV's 1.1, 1.2, 1.3, y 1.6 son canales neuronales encontradas en ambos sistemas nerviosos central y periférico. Los comportamientos funcionales de las 9 isoformas son similares, pero distintos en los aspectos específicos de su comportamiento dependiente del voltaje y cinético (Catterall, W. A., Goldin, A. L., y Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 57 (4), 397 (2005)).

45

Los canales NaV han sido identificados como el objetivo primario para algunos agentes farmacéuticos clínicamente útiles que reducen el dolor (Cummins, T. R., Sheets, P. L., y Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 131 (3), 243 (2007)). Los fármacos anestésicos locales tales como lidocaína bloquean el dolor por inhibición de canales NaV. Estos compuestos proporcionan una reducción excelente del dolor local pero adolecen del inconveniente de anular el dolor agudo normal y las entradas sensoriales. La administración sistémica de estos compuestos da como resultado efectos secundarios limitantes de la dosis que se adscriben generalmente al bloqueo de canales neurales en el CNS (náusea, sedación, confusión, ataxia). Pueden presentarse también efectos cardíacos secundarios, y de hecho estos compuestos se utilizan también como anti-arrítmicos de clase 1, debido presumiblemente al bloqueo de canales NaV 1.5 en el corazón. Se ha sugerido también que otros compuestos que han resultado eficaces en la reducción del dolor actúan por bloqueo de canales de sodio, con inclusión de carbamazepina, lamotrigina, y antidepresivos tricíclicos (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur J Pain 6 Suppl A, 3 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., y Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J Membr Biol 222 (2), 79 (2008)). Estos compuestos están limitados análogamente en dosis por efectos adversos similares a los observados con los anestésicos locales. Se espera que los antagonistas que bloquean específicamente sólo la o las isoformas críticas para la nocicepción tengan eficacia aumentada dado que la reducción de los efectos adversos causados por el bloqueo de canales distintos del objetivo debería hacer posible una mayor dosificación y por tanto un bloqueo más completo de las isoformas de canales objetivo.

60

Cuatro isoformas de NaV, NaV 1.3, 1.7, 1.8, y 1.9, han sido indicadas específicamente como objetivos probables del dolor. NaV 1.3 se encuentra normalmente en las neuronas sensibles al dolor de los ganglios de las raíces dorsales

65

(DRG) sólo al principio del desarrollo y se pierde poco después del nacimiento tanto en humanos como en roedores. Sin embargo, se ha encontrado que lesiones deteriorantes de los nervios dan como resultado un retorno de canales NaV 1.3 a las neuronas DRG, y esto puede contribuir a la silenciación anormal de dolor en diversas condiciones de dolor crónico resultantes del deterioro de nervios (dolor neuropático). Estos datos han conducido a la hipótesis de que el bloqueo farmacéutico de NaV 1.3 podría ser un tratamiento eficaz para el dolor neuropático. En oposición a esta idea, la silenciación genética global de NaV 1.3 en ratones no evita el desarrollo de alodinia en modelos de dolor neuropático del ratón (Nassar, M. A. et al., Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV 1.3 null mutant mice. *Mol Pain* 2, 33 (2006)). Sigue siendo desconocido si cambios compensatorios en otros canales toleran el dolor neuropático normal en ratones con NaV 1.3 silenciado, aunque se ha consignado que la silenciación de NaV 1.1 da como resultado una regulación espectacular creciente de NaV 1.3. El efecto inverso en la silenciación de NaV 1.3 podría explicar estos resultados.

NaV 1.7, 1.8, y 1.9 se expresan fuertemente en las neuronas DRG, con inclusión de las neuronas cuyos axones constituyen las fibras C y las fibras nerviosas Aδ que se cree transportan la mayoría de las señales de dolor desde los terminales nociceptivos al sistema nervioso central. Al igual que NaV 1.3, la expresión de NaV 1.7 aumenta después de lesión nerviosa y puede contribuir a estados de dolor neuropático. La localización de NaV 1.7, 1.8 y 1.9 en los nociceptores condujo a la hipótesis de que la reducción de las corrientes de sodio a través de estos canales podría aliviar el dolor. De hecho, intervenciones específicas que reducen los niveles de estos canales han resultado eficaces en modelos animales de dolor.

La reducción específica de NaV 1.7 en los roedores por varias técnicas diferentes ha dado como resultado la reducción de comportamientos de dolor observables en animales modelo. La inyección de un constructo de cDNA NaV 1.7 viral antisentido reduce notablemente las respuestas normales de dolor debido a inflamación o lesión mecánica (Yeomans, D. C. et al., Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV 1.7 sodium channels in primary afferents. *Hum Gene Ther* 16 (2), 271 (2005)). Análogamente, una silenciación genética de NaV 1.7 en un subconjunto de neuronas nociceptoras reducía el dolor agudo e inflamatorio en modelos de ratón (Nassar, M. A. et al., Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV 1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (34), 12706 (2004)). Silenciamientos globales de NaV 1.7 en ratones conducen a animales que mueren el primer día después del nacimiento. Estos ratones no son capaces de alimentarse y ésta es la causa probable de la muerte.

Los tratamientos que reducen específicamente los canales NaV 1.8 en modelos de roedor reducen eficazmente la sensibilidad al dolor. La silenciación de NaV 1.8 en las ratas por inyección intratecal de oligodesoxinucleótidos antisentido reduce los comportamientos de dolor neuropático, mientras que deja intacta la sensación del dolor agudo (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain* 95 (1-2), 143 (2002); Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS y NaN/SNS2, en modelos de dolor crónico en la rata. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (14), 7640 (1999)). La silenciación genética global de NaV 1.8 en los ratones o la destrucción específica de neuronas que expresan NaV 1.8 reduce notablemente la percepción del dolor mecánico, inflamatorio y visceral agudo (Akopian, A. N. et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B. et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321 (5889), 702 (2008); Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N., y Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* 22 (19), 8352 (2002)). En contraste con los experimentos antisentido en ratas, los ratones silenciados genéticamente parecen desarrollar comportamientos de dolor neuropático normalmente después de lesión de los nervios (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain* 95 (1-2), 143 (2002); Akopian, A. N. et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B. et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321 (5889), 702 (2008); Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N., y Cervero, F., Deficits in visceral pain y referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* 22 (19), 8352 (2002)).

Los ratones silenciados globalmente en NaV 1.9 tienen sensibilidad reducida al dolor inducido por inflamación, a pesar de comportamientos normales de dolor agudo y neuropático (Amaya, F. et al., The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 26 (50), 12852 (2006); Priest, B. T. et al., Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel NaV1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (26), 9382 (2005)). Spinal knockdown of NaV 1.9 had no apparent effect on pain behavior in rats (Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS y NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (14), 7640 (1999)).

La comprensión del papel de canales NaV en la fisiología y patología humanas ha progresado notablemente por el descubrimiento y análisis de mutaciones humanas existentes naturalmente. Mutaciones de NaV 1.1 y NaV 1.2 dan como resultado diversas formas de epilepsia (Fujiwara, T., Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 70 Suppl 1, S223 (2006); George, A. L., Jr., Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest* 115 (8), 1990 (2005); Misra, S. N., Kahlig, K. M., y George, A. L., Jr., Impaired NaV 1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-

infantile seizures. *Epilepsia* 49 (9), 1535 (2008)). Mutaciones del NaV 1.4 causan trastornos musculares como paramiotomía congénita (Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., y Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci* 26 (4), 194 (2005)). NaV 1.5 mutations result in cardiac abnormalities like Brugada Syndrome and long QTH syndrome (Bennett, P. B., Yazawa, K., Makita, N., y George, A. L., Jr., Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 (6542), 683 (1995); Darbar, D. et al., Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 117 (15), 1927 (2008); Wang, Q. et al., SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QTH syndrome. *Cell* 80 (5), 805 (1995)).

Descubrimientos recientes han demostrado que mutaciones en el gen que codifica el canal NaV 1.7 (SCN9A) pueden causar síndromes de dolor tanto aumentado como reducido. Trabajos del grupo de Waxman y otros han identificado al menos 15 mutaciones que dan como resultado corriente intensificada a través de NaV 1.7 y están ligadas a síndromes de dolor congénito dominante. Mutaciones que reducen el umbral para activación de NaV 1.7 causan eritromelalgia hereditaria (IEM). Los pacientes de IEM exhiben dolor quemante anormal en sus extremidades. Mutaciones que interfieren con las propiedades normales de desactivación de NaV 1.7 conducen a corrientes prolongadas de sodio y causan trastorno de dolor paroxístico extremo (PEPD). Los pacientes de PEPD exhiben síntomas de dolor periocular, perimandibular, y rectal que progresan a lo largo de la vida (Drent, J. P. et al., SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 124 (6), 1333 (2005); Estacion, M. et al., NaV 1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E Displays physiological changes associated with erytromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 28 (43), 11079 (2008)).

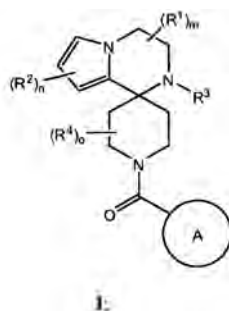
Mutaciones nulas de NaV 1.7 en pacientes humanos han sido descritas recientemente por varios grupos (Ahmad, S. et al., A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* 16 (17), 2114 (2007); Cox, J. J. et al., An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444 (7121), 894 (2006); Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)). En todos los casos, los pacientes exhiben indiferencia congénita al dolor. Estos pacientes no consignan dolor alguno en ninguna circunstancia. Muchos de estos pacientes sufren lesiones funestas precozmente en la infancia, dado que carecen del dolor normal protector que ayuda a prevenir el deterioro tisular y desarrollar comportamientos protectores apropiados. Aparte de la pérdida notable de la sensación de dolor y de olfato reducido o inexistente (Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)), estos pacientes parecen completamente normales. A pesar de la expresión normalmente alta de NaV 1.7 en las neuronas simpáticas (Toledo-Aral, J. J. et al., Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (4), 1527 (1997)) y las células cromafines adrenales (Klugbauer, N., Lacinova, L., Flockerzi, V., y Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *EMBO J* 14 (6), 1084 (1995)), estos pacientes nulos en cuanto a NaV 1.7 no exhiben signo alguno de disfunción nerviosa neuroendocrina o simpática.

El aumento de las mutaciones de la función de NaV 1.7 que causan dolor, acoplado con la pérdida de mutaciones de la función de NaV 1.7 que anulan el dolor, proporciona evidencia clara de que NaV 1.7 juega un papel importante en la silenciación del dolor humano. La buena salud relativa de los pacientes nulos en cuanto a NaV 1.7 indica que la ablación de NaV 1.7 es bien tolerada en estos pacientes.

Lamentablemente, la eficacia de los bloqueadores de canales de sodio utilizados actualmente para los estados de enfermedad arriba descritos se ha visto notablemente limitada por varios efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversas perturbaciones del CNS tales como emisión borrosa, mareo, náusea y sedación, así como arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca más amenazantes en potencia para la vida. De acuerdo con ello, sigue siendo necesario desarrollar antagonistas adicionales de canales de Na, preferiblemente aquéllos que poseen mayor potencia y menos efectos secundarios. WO 2010/151595 da a conocer compuestos de pirrolo-benzo-1,4-diacina para uso como inhibidores de canales iónicos, y US 2004/266802 da a conocer derivados espirocíclicos para uso como inhibidores de canales iónicos y US 2004/266802 da a conocer derivados espirocíclicos para uso como inhibidores de canales iónicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de canales de sodio regulados por voltaje. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

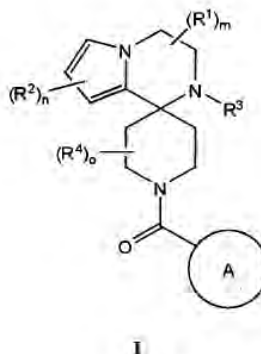


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento o reducción de la gravedad de una diversidad de enfermedades, trastornos, o afecciones, que incluyen, pero sin carácter limitante, dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, o dolor de cáncer.

15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

- 20 en donde, independientemente para cada aparición:

R¹ es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, halo, CN, NR⁸SO₂R⁸, SO₂R⁸, SR⁸, SOR⁸, NR⁸COR⁸, NR⁸CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, heterocicloalquilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁸, o dos R¹ considerados juntos forman un grupo oxo, o un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros, o un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

- 25 R² es H, C1-C8 alquilo, halo, C1-C8 haloalquilo, CN, OH, SO₂R⁸, SR⁸, SOR⁸, CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, CHF₂, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, CF₂, o NR⁸;

R³ es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, CO₂R⁸, COR⁸, COH, CON(R⁸)₂, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, CF₂, o NR⁸;

- 30 R⁴ es H, C1-C8 alquilo, halo, C3-C8 cicloalquilo, en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸, o dos R⁴ considerados juntos forman un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros;

R⁸ es H, C1-C8 alquilo, CF₃, C3-C8 cicloalquilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, o dos R⁸ considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo;

- 35 R⁹ es H, CF₃, CO₂R, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R)₂, NRCOR, CON(R)₂, CN, halo, o SO₂R;

R es H, C1-C8 alquilo, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

A es un arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

- 40 m es un número entero de 0 a 4 inclusive;

n es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

o es un número entero de 0 a 4 inclusive.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde, independientemente para cada aparición:

R^1 es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, halo, CN, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SR^8 , SOR^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , heterocicloalquilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR^8 , o dos R^1 considerados juntos forman un grupo oxo, o un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros, o un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

R^2 es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 haloalquilo, CN, OH, SO_2R^8 , SR^8 , SOR^8 , CO_2R^8 , $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , CHF_2 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , CF_2 , o NR^8 ;

R^3 es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, CO_2R^8 , COR^8 , COH, $CON(R^8)_2$, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR^8 ;

R^4 es H, C1-C6 alquilo, halo, C3-C8 cicloalquilo, en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas por O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 , o dos R^4 considerados juntos forman un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros;

R^8 es H, C1-C6 alquilo, CF_3 , C3-C8 cicloalquilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, o dos R^8 considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo;

R^9 es H, CF_3 , CO_2R , OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, $N(R)_2$, $NRCOR$, $CON(R)_2$, CN, o SO_2R ;

R es H, C1-C6 alquilo, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

A es un arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

m es un número entero de 0 a 4 inclusive;

n es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

o es un número entero de 0 a 4 inclusive.

Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican conforme a la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, edición 75^a. Adicionalmente, principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a edición, Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en esta memoria, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados generalmente arriba, o como se ejemplifican por clases, subclases, y especies particulares de la invención. La expresión "opcionalmente sustituido" se utiliza intercambiamente con la expresión "sustituido o insustituido". Como se describe en esta memoria, las variables R^1 - R^9 en la fórmula y abarcan grupos específicos, tales como, por ejemplo, alquilo y arilo. A no ser que se indique otra cosa, cada uno de los grupos específicos para las variables R^1 - R^9 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, un grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alquilo. Como reconocerá una persona con experiencia ordinaria en la técnica, combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se utiliza en esta memoria, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, y preferiblemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos aquí descritos. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el o los átomos al cual o los cuales están unidos.

En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazamiento de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A no ser que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente cíclico, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillos espiro-bicíclico, v.g. ambos anillos comparten un átomo común. Como una persona con experiencia ordinaria en la técnica reconocerá, combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

La expresión "hasta", como se utiliza en esta memoria, se refiere a cero o cualquier número entero que es igual o menor que el número que sigue a la expresión. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno cualquiera de 0, 1, 2, y 3.

El término "alifático", "grupo alifático" o "alquilo" como se utiliza en esta memoria, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o insustituida, que es totalmente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A no ser que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos. El término "cicloalifático" o "cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico que es totalmente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que es totalmente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclicos tiene 3-7 miembros.

El término "grupo sustractor de electrones", como se utiliza en esta memoria, significa un átomo o un grupo que es electronegativo con relación al hidrógeno. Véase, v.g., "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure," Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons (1992), v.g., pp. 14-16, 18-19, etc. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes de este tipo incluyen halo tal como Cl, Br, o F, CN, COOH, CF₃, etc.

A no ser que se especifique otra cosa, el término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico", como se utiliza en esta memoria, significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los cuales uno o más átomos de anillo en uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. El anillo heterocíclico puede ser saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" tiene 3 a 14 miembros de anillo en los cuales uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema de anillos contiene 3 a 7 miembros de anillo.

El término "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (con inclusión de cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio); la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo sustituido en N).

El término "insaturado", como se utiliza en esta memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación pero no es aromático.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alifático, como se ha definido previamente, unido a la cadena principal de carbonos por un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo"). Como se utiliza en esta memoria, el grupo alcoxi incluye grupos alquenilo y alquinilo.

El término "arilo", utilizado sólo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 átomos de carbono de anillo, en los cuales al menos un anillo en el sistema es aromático y en los cuales cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 átomos de carbono del anillo. El término "arilo" puede utilizarse intercambiamente con el término "anillo arilo".

El término "heteroarilo", utilizado sólo o como parte de un resto mayor, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos, que tienen un total de 5 a 14 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede utilizarse intercambiamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

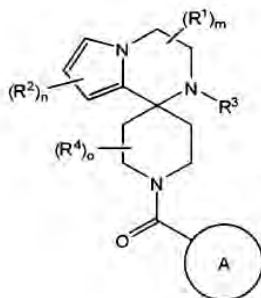
La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada que puede ser totalmente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

A no ser que se indique otra cosa, debe entenderse también que las estructuras representadas en esta memoria incluyen todas las formas isómeras (v.g., enantiómeras, diastereoisómeras, e isómeras geométricas (o de conformación) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros (Z) y (E) del enlace doble, e isómeros de conformación (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mixturas de enantiómeros, diastereoisómeros, e isómeros geométricos (o de conformación) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A no ser que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Así, se incluyen dentro del alcance de la invención tautómeros de los compuestos de fórmula I.

Adicionalmente, a no ser que se indique otra cosa, debe entenderse también que las estructuras representadas en esta memoria incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la cual uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están reemplazados por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o bloqueadores de canales de sodio con perfil terapéutico mejorado.

En las fórmulas y dibujos, una línea que atraviesa un anillo y está unida a un grupo R tal como en

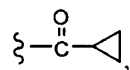


significa que el grupo R puede estar unido a cualquier carbono, o en caso aplicable, a cualquier heteroátomo tal como N, de dicho anillo cuando lo permita la valencia.

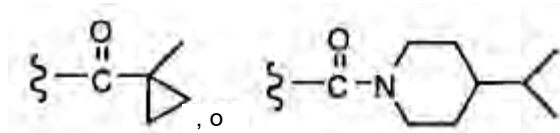
Dentro de una definición de un término como, por ejemplo, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o R^7 cuando una unidad CH_2 o, intercambiamente, unidad metileno, puede estar reemplazada por O, CO, S, SO, SO_2 o NR^8 , debe entenderse que incluye cualquier unidad CH_2 , con inclusión de un CH_2 dentro de un grupo metilo terminal. Por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ está dentro de la definición de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas por S debido a que la unidad CH_2 del grupo metilo terminal ha sido reemplazada por S.

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o dos R^1 considerados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo u espirocíclico condensado de 3 a 7 miembros. En otra realización, R^1 es CH_3 o dos R^1 considerados juntos forman un anillo condensado ciclohexilo.

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, halo, CF_3 , CN, $\text{CON}(\text{R}^8)_2$, o un $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , CF_2 , o NR^8 . En otra realización, R^2 es COCF_3 , COTBu , Cl, COCH_3 , CF_2CF_3 , CH_2CF_3 , CF_3 , CN, Br, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, COCH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, SO_2CH_3 ,



COPh,

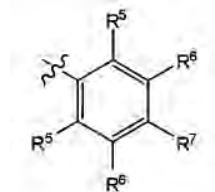


En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^3 es H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, CO_2R^8 , COR^8 , COH, $\text{CON}(\text{R}^8)_2$, o un $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-R}^9$ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, CF_2 , S, SO, SO_2 , o NR^8 . En otra realización, R^3 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, bencilo, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, ciclobutilo, COCH_3 , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , COH, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, o CONHCH_3 .

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^4 es H, halo, o $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo. En otra realización, R^4 es H, F, o CH_3 .

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde m es 0, 1, ó 2. En otra realización, n es 0, 1, ó 2. En otra realización, O es 0 ó 1.

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde A es



5 en donde:

R^5 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ;

10 R^6 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, C3-C8 cicloalcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ;

15 R^7 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , OSO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- $(R^9)_p$ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde p es 1 ó 2 y en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ;

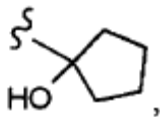
o dos apariciones de R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 son ambas C1-C8 alquilo y, junto con los carbonos a los cuales están unidas, forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

20 En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^5 es H, C1-C8 alquilo, C1-C8 alcoxi, halo, OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 . En otra realización, R^5 es H, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , OPh , Ph , $OCHF_2$, o F.

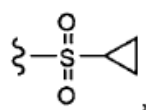
25 En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^6 es H, C1-C8 alquilo, C1-C8 alcoxi, halo, R^9 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 . En otra realización, R^6 es H, CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CF_3 , CN, Ph, SO_2CH_3 , OH, $CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, F, Cl, o CH_2OH .

30 En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde R^7 es H, C1-C8 alquilo, C1-C8 alcoxi, SO_2R^8 , OSO_2R^8 , $SO_2N(R^8)_2$, R^9 , o un (C1-C8)- $(R^9)_p$ lineal, ramificado o cíclico en donde p es 1 ó 2, y en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 .

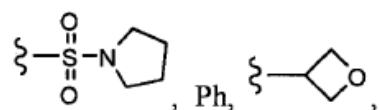
35 En otra realización, R^7 es H, CH_2CH_3 , tBu, Cl, F, OH, $C(=CH_2)CH_3$, $OC(=CH_2)CH_3$, OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_2OH , OCH_2CH_2OH , $OCH_2CH_2CH_2OH$, OtBu, $OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, $CH(OH)CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$,



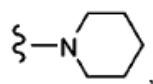
SO₂CH₃, SO₂tBu, SO₂CH₂CH₃, SO₂CH₂CH(CH₃)₂, SO₂CH(CH₃)₂,



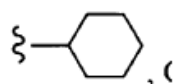
SO₂NH(CH₃), SO₂NH(CH(CH₂)₂), SO₂NH(CH₂CH₃), SO₂NH(CH(CH₃)₂), SO₂N(CH₃)₂,



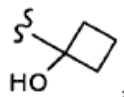
OCH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, SO₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OPh, OCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂OPh,



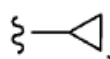
OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₃, CH₂Ph,



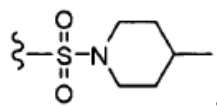
CCCH₂OCH₃, SO₂CHF₂, OCF₃,



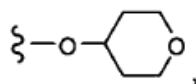
OCHF₂,



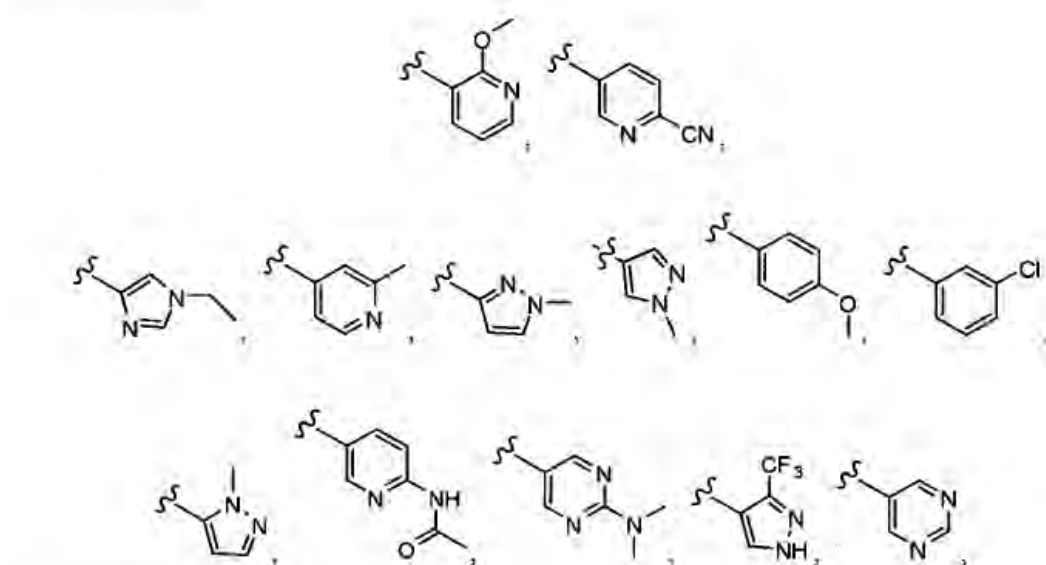
CH₂CH(CH₃)₂, OCH₂tBu,



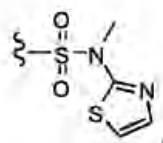
CH₂OCH₂CH₂CF₃, CH₂OCH₂CF₃, SO₂CF₃, C(CH₃)₂CH₂CH₃, C(CH₂CH₃)₃, CH(OCH₂CF₃)₂,



CF_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$

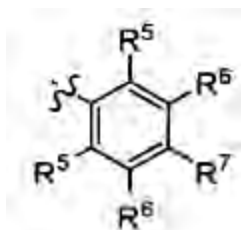


$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, OSO_2CF_3 ,

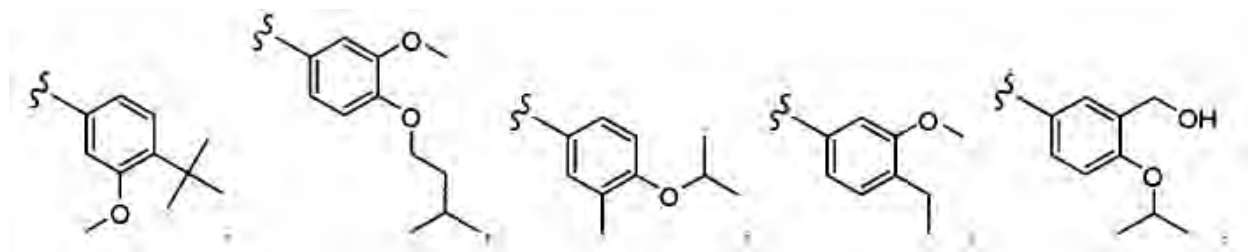


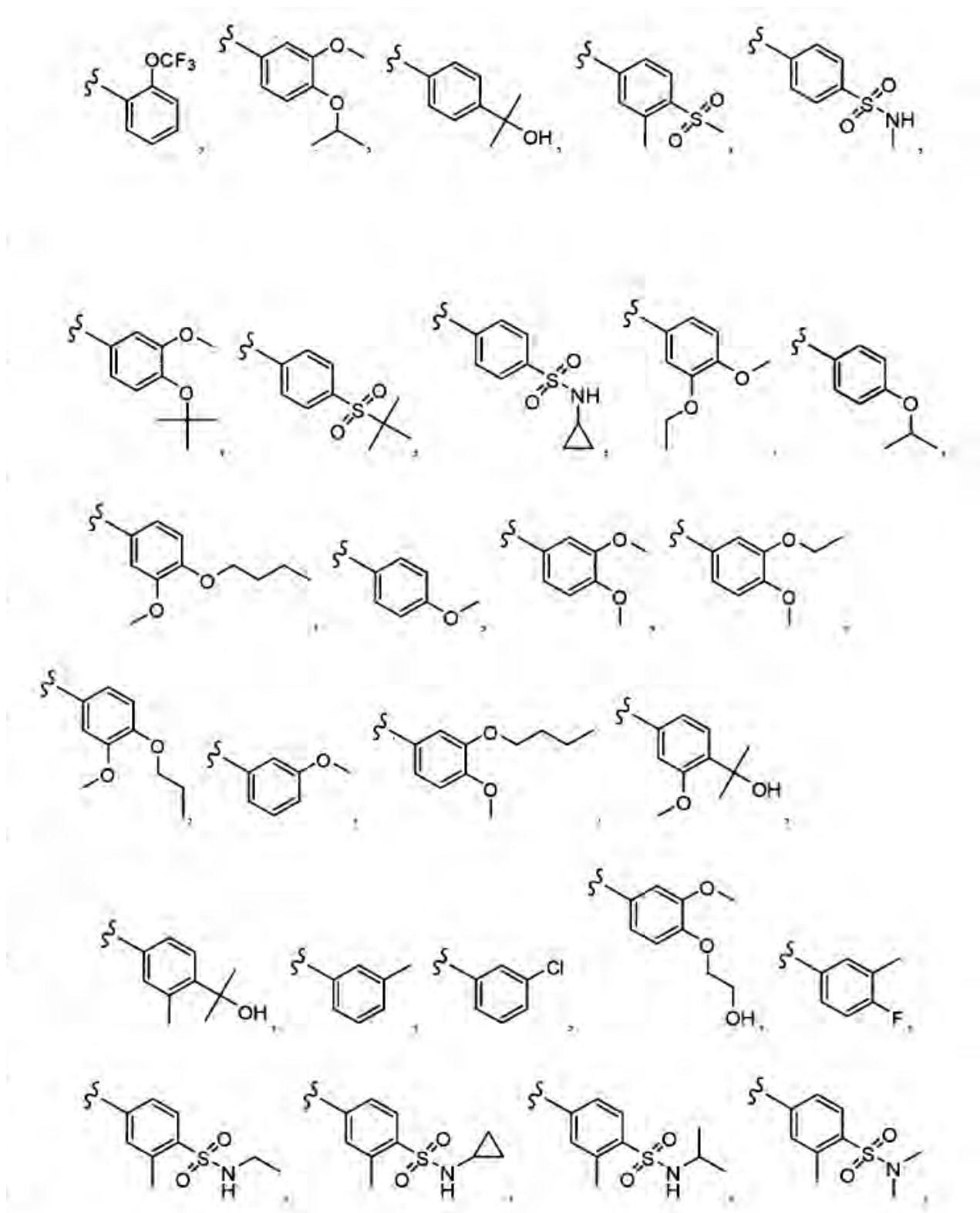
u $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_3$.

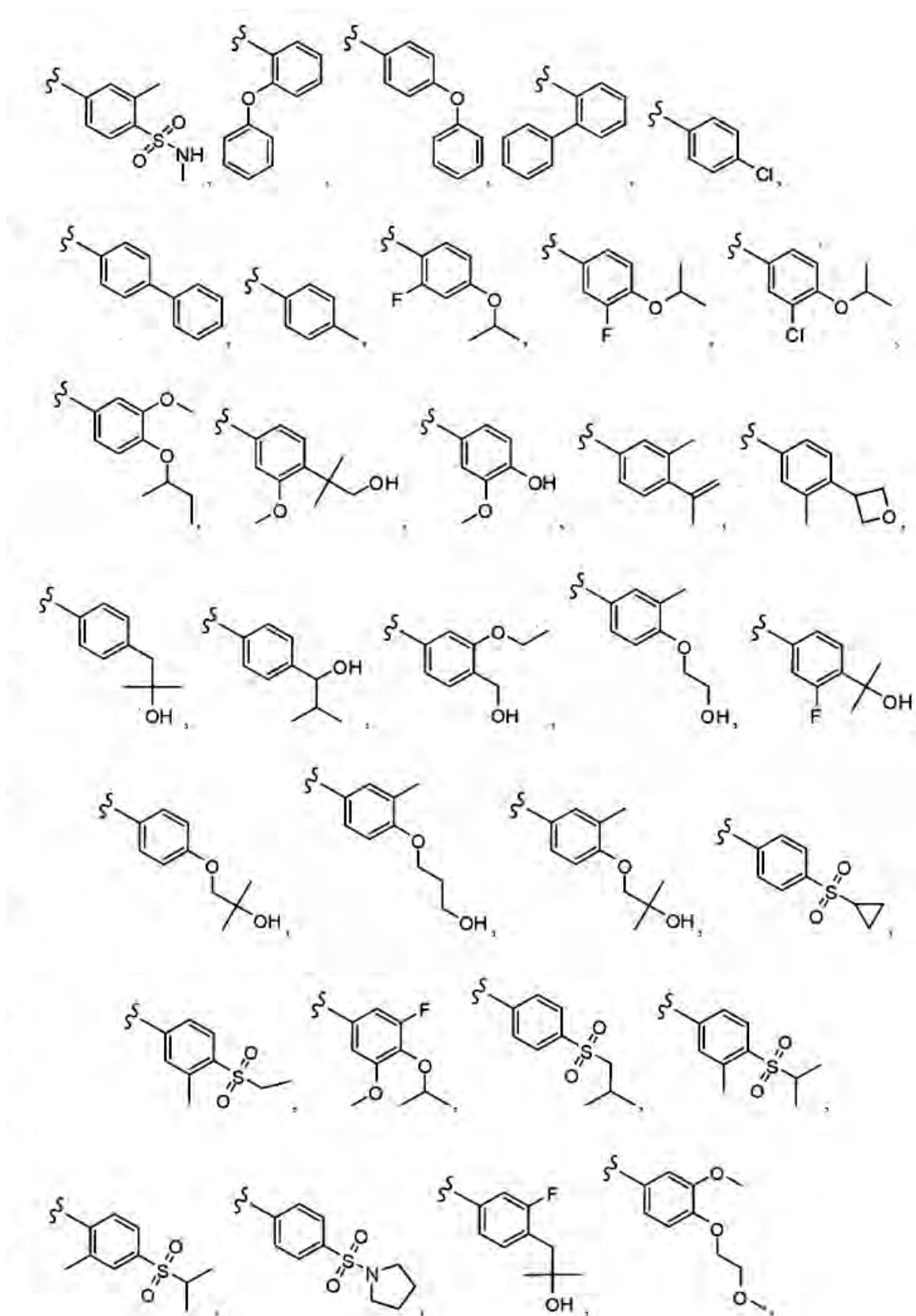
- 5 En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde A es

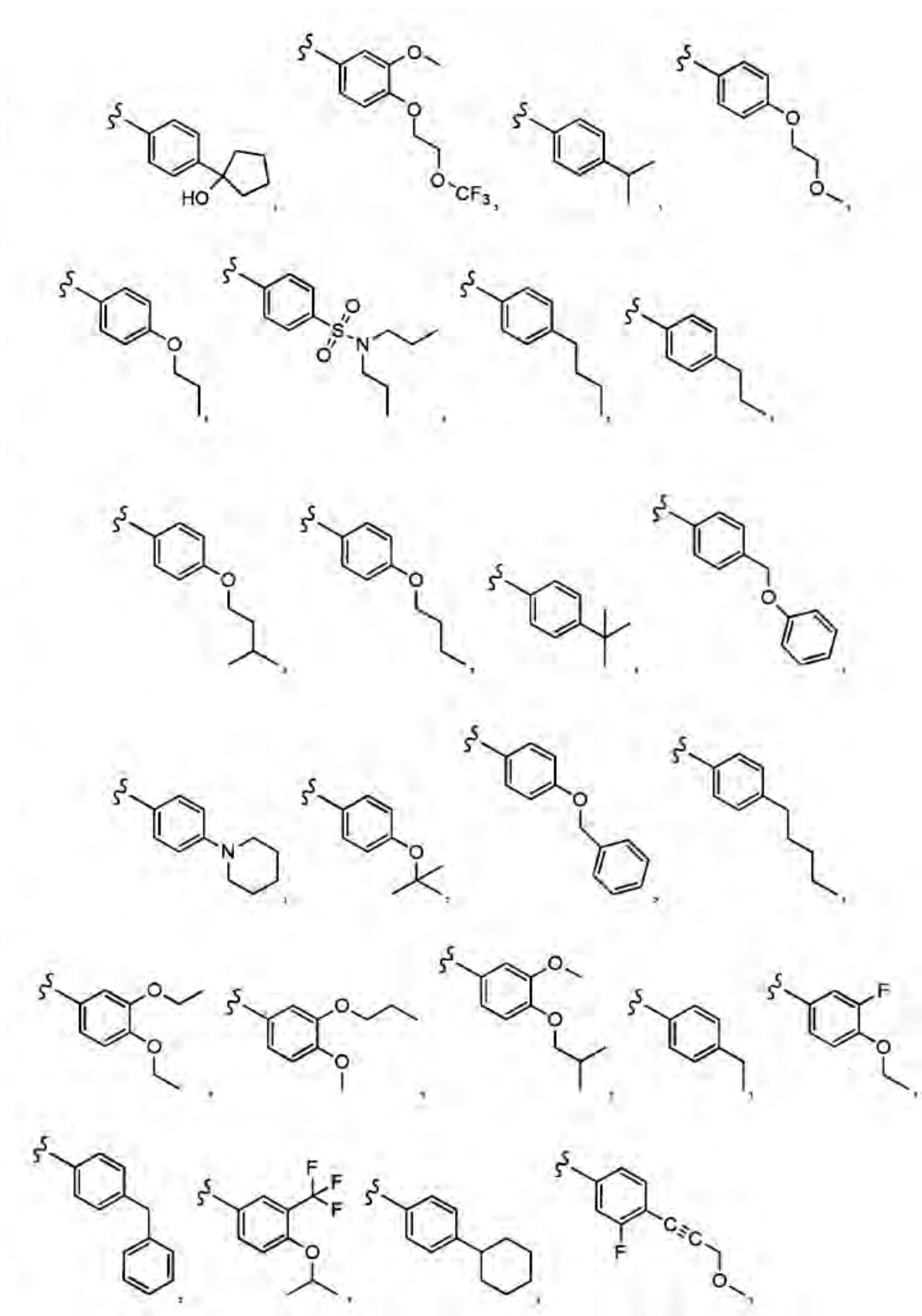


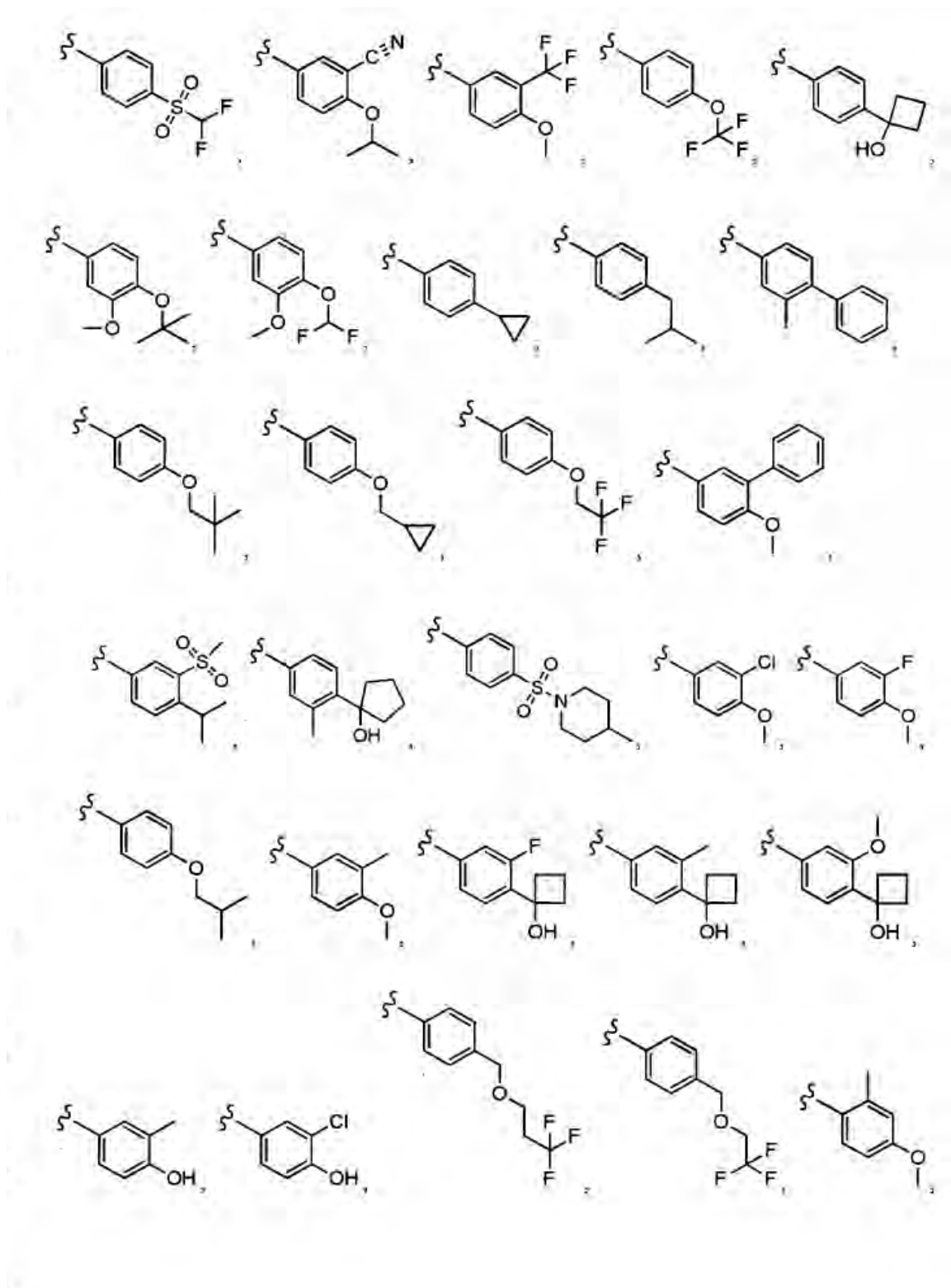
y se selecciona de:

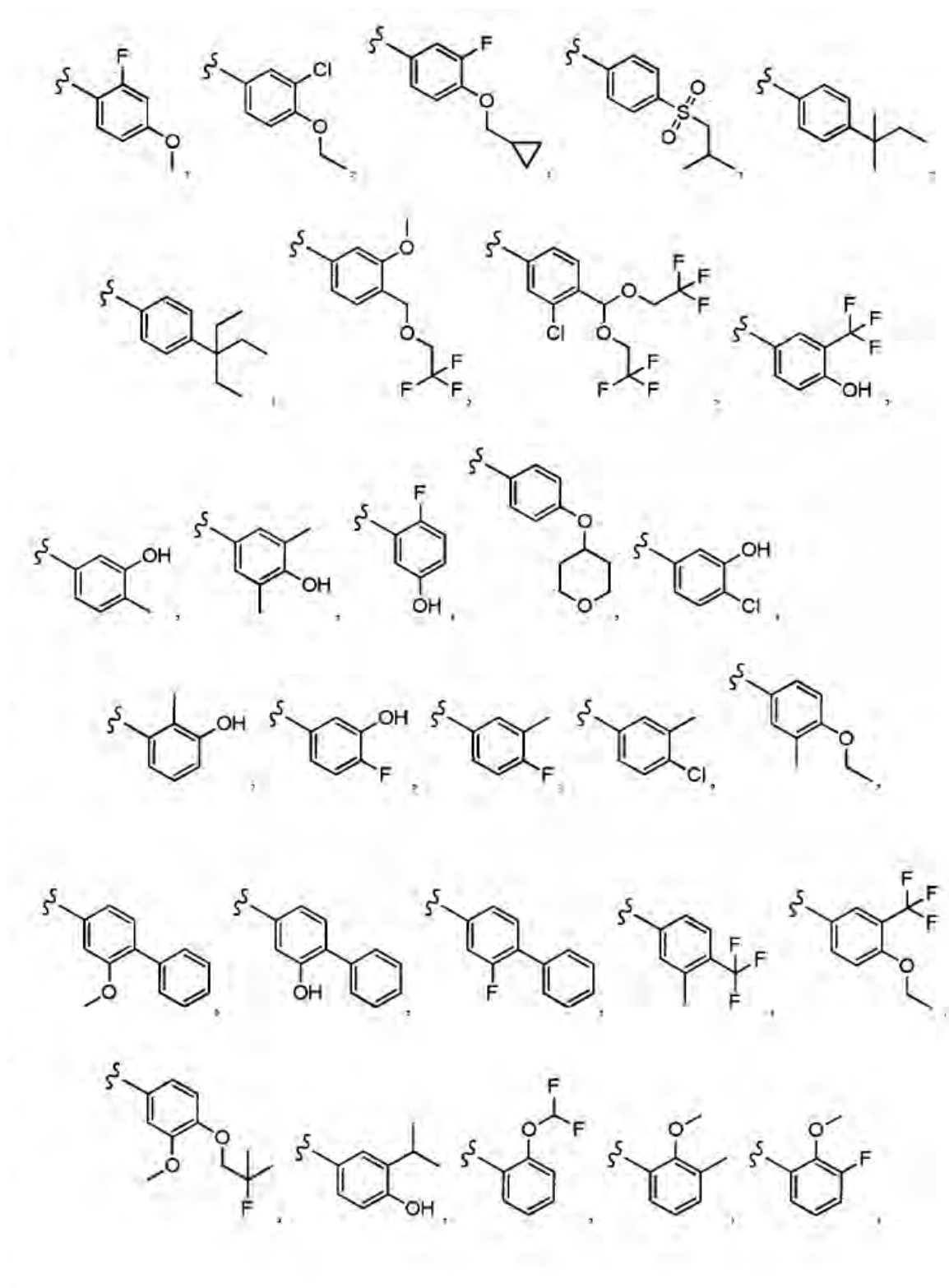


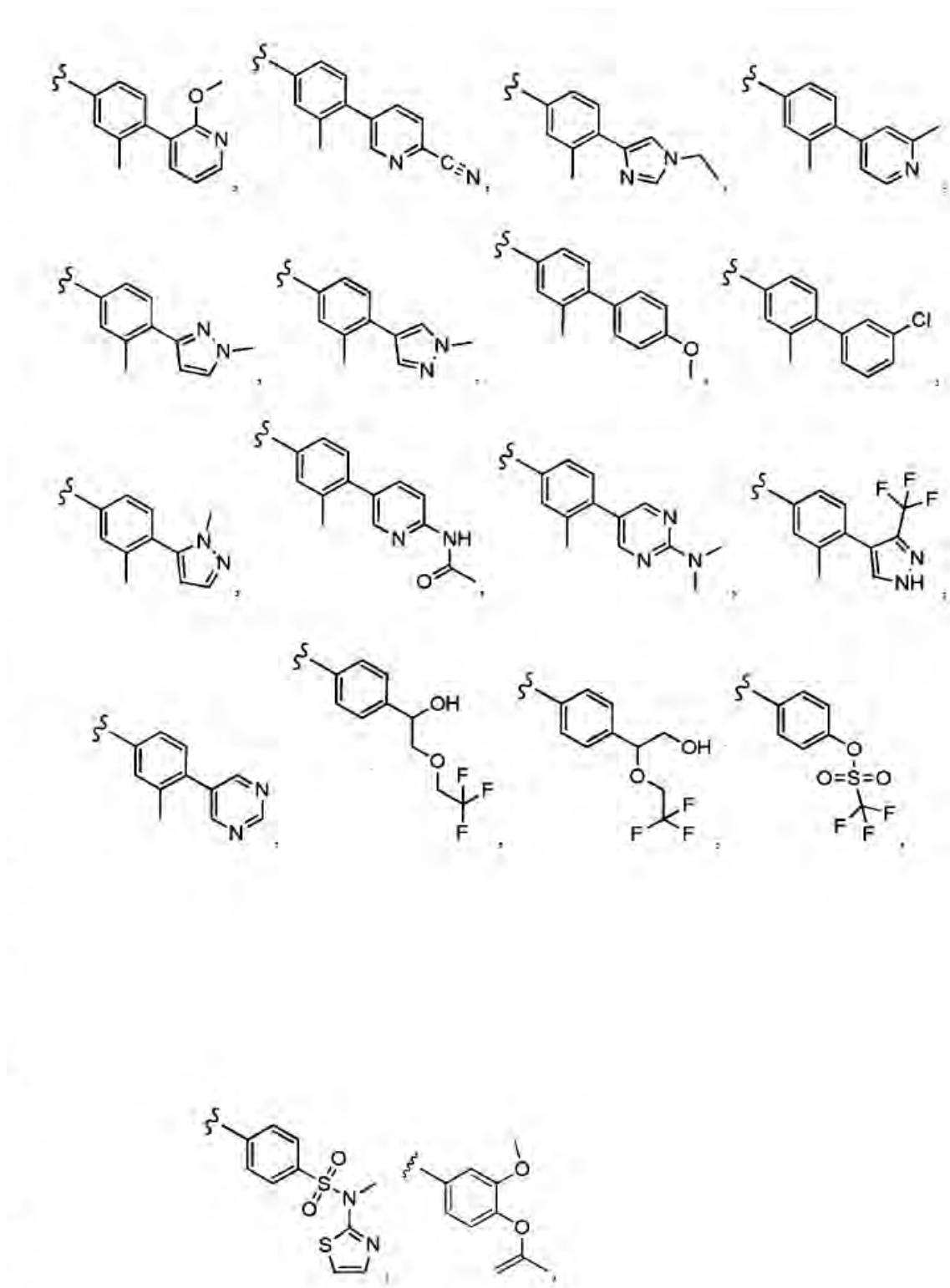


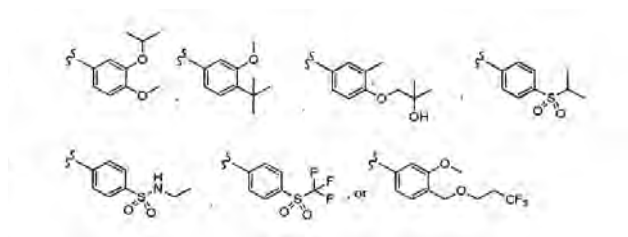




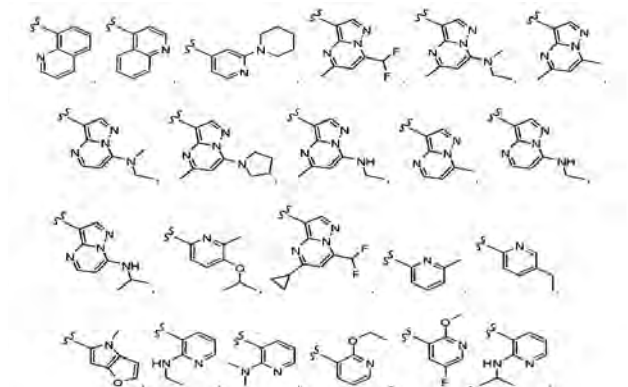




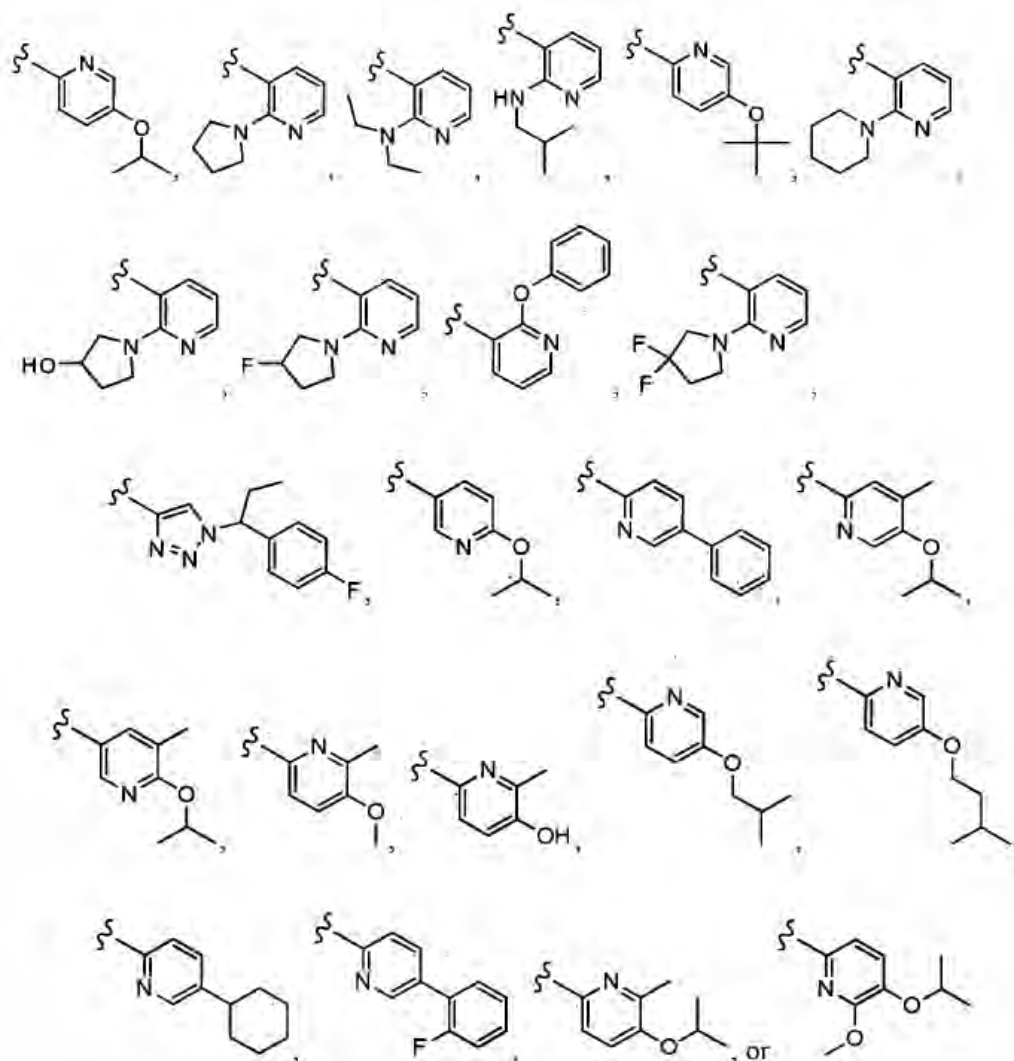




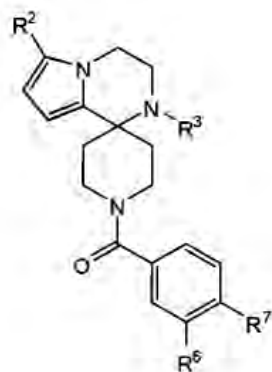
En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde A es heteroarilo o heterocíclico. En otra realización, A es un heteroarilo monocíclico que comprende 1 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O, o S. En otra realización, A se selecciona de un heteroarilo bicíclico que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S.



En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en donde A se selecciona de los siguientes:



En otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula IA:

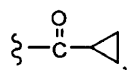


IA

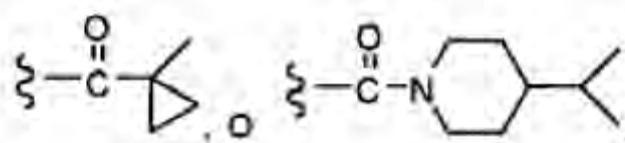
- 5 en donde:
- R^2 es H, C1-C8 alquilo, halo, C1-C8 haloalquilo, CN, OH, SO_2R^8 , SR^8 , SOR^8 , COR^8 , CO_2R^8 , $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , CHF_2 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , CF_2 , o NR^8 ;
- 10 R^3 es H, C1-C8 alquilo, CO_2R^8 , COR^8 , COH, $CON(R^8)_2$, CF_3 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, CF_2 , S, SO, SO_2 o NR^8 ;
- R^6 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, C3-C8 cicloalcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo,

heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸,
 R⁷ es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁸, N(R⁸)₂, NR⁸SO₂R⁸, SO₂R⁸, SOR⁸, SR⁸,
 CO₂R⁸, NR⁸COR⁸, NR⁸CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, R⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi,
 5 arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸.

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en donde
 R² es H, COCF₃, COTBu, Cl, COCH₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, CF₃, CN, Br, COCH(CH₃)₂, COCH₂CH₃, CH(OH)CF₃,
 10 SO₂CH₃,



COPh,

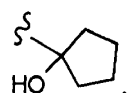


15 En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en donde

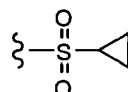
R³ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CO₂CH₂CH₃, CH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONH₂, CH₂CN, bencilo, ciclobutilo, CH₂CH(CH₂)₂, CH(CH₂)₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, COCH₃, COCH₂CH₃, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, COH, CONH(CH₃)₂, o CONHCH₃.

20 -En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en donde R⁶ es H, CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CF₃, CN, Ph, SO₂CH₃, OH, CH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, F, Cl, o CH₂OH.

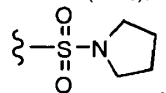
25 En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en donde R⁷ es H, CH₃, CH₂CH₃, tBu, Cl, F, OH, C(=CH₂)CH₃, OC(=CH₂)CH₃, OCH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂OH, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH₂OH, OtBu, OCH(CH₃)(CH₂CH₃), OCH₂C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH, CH(OH)CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH₃,



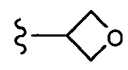
30 SO₂CH₃, SO₂tBu, SO₂CH₂CH₃, SO₂CH₂CH(CH₃)₂, SO₂CH(CH₃)₂,



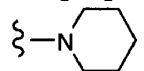
SO₂NH(CH₃)₂, SO₂NH(CH(CH₂)₂)₂, SO₂NH(CH₂CH₃)₂, SO₂NH(CH(CH₃)₂)₂, SO₂N(CH₃)₂,



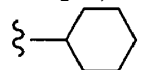
35 OPh, Ph,



OCH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, SO₂N(CH₂CH₂CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂OPh,

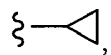
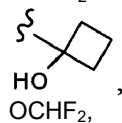


OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, CH₂Ph,

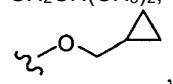


40

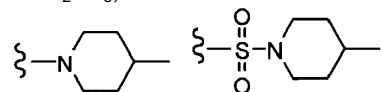
CCCH₂OCH₃, -SO₂CHF₂, OCF₃,



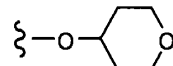
5 CH₂CH(CH₃)₂, OCH₂tBu,



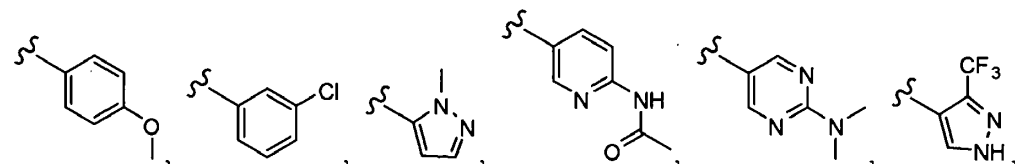
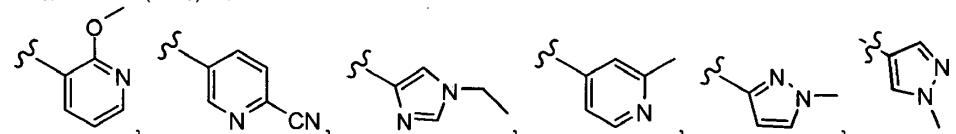
OCH₂CF₃,



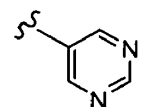
CH₂OCH₂CH₂CF₃, CH₂OCH₂CF₃, SO₂CF₃, C(CH₃)₂CH₂CH₃, C(CH₂CH₃)₃, CH(OCH₂CF₃)₂,



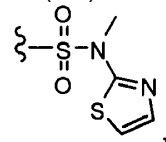
10 CF₃, OCH₂C(CH₃)₂F,



15



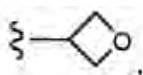
CH(OH)CH₂OCH₂CF₃, CH(OCH₂CF₃)CH₂OH, OSO₂CF₃,



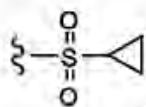
20 u OCH₂CH₂OCF₃.

En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en donde R² es H, CF₃, COCF₃, COTBu, Cl, COCH₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃ o CN; R³ es H, CH₂CH₂OCH₃, bencilo, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, ciclobutilo, COCH₃, CO₂CH₃, COH, CH(CH₃)₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CO₂CH₂CH₃, CON(CH₃)₂, o CONHCH₃; R⁶ es CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂OH, F, o Cl; y R⁷ es F, CH₂CH₃, tBu, OH, OCH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OtBu, OCH(CH₃)(CH₂CH₃), OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH₂OH, OCH₂C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂OH, C(=CH₂)CH₃, OC(=CH₂)CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂OH,

25



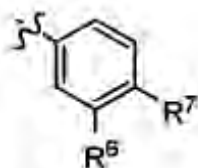
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, SO_2CH_3 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



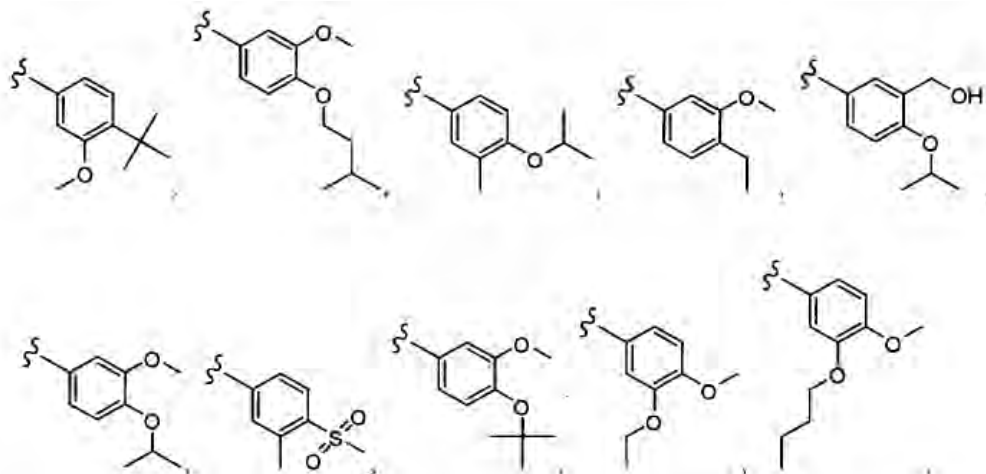
$\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2)_2)$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$.

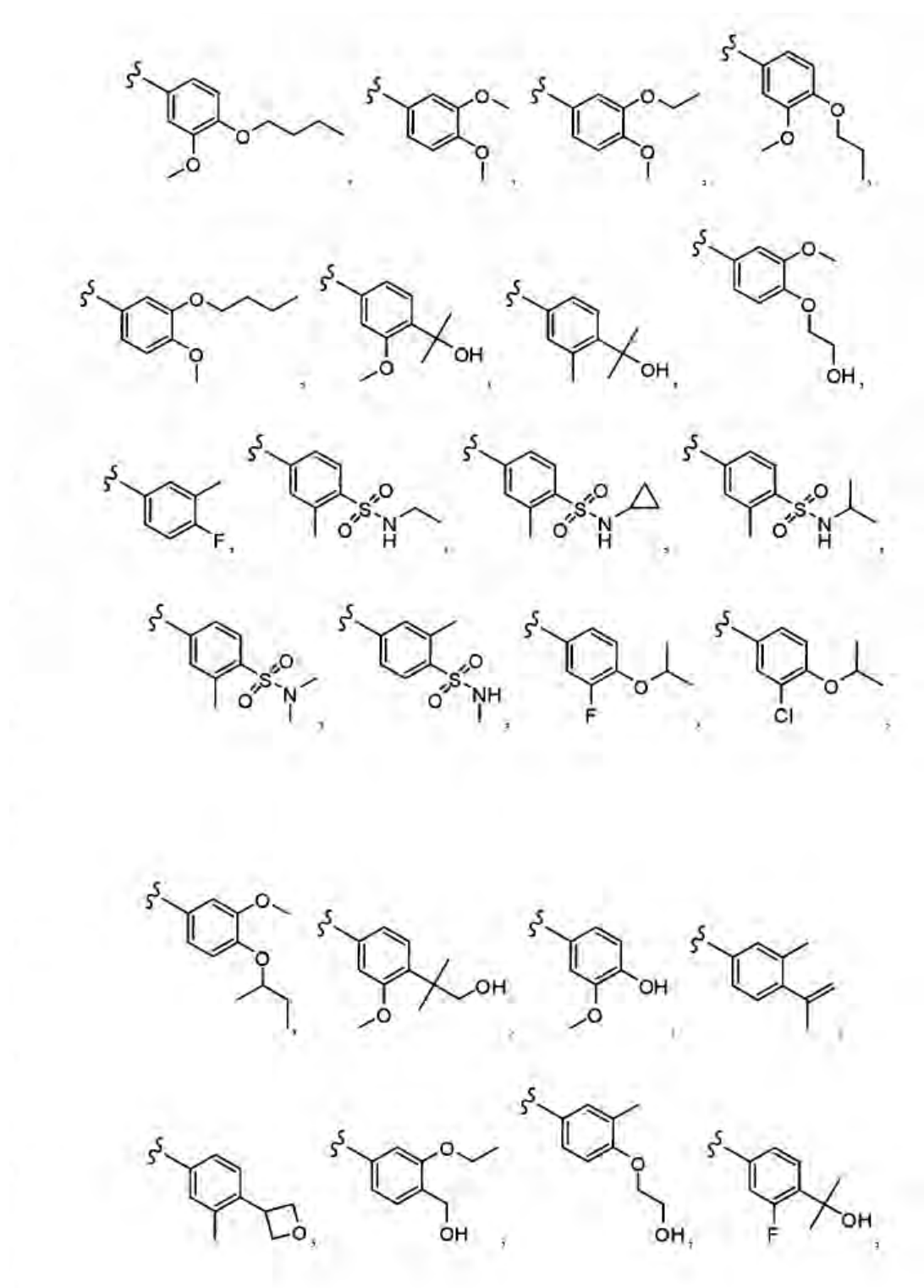
En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en donde

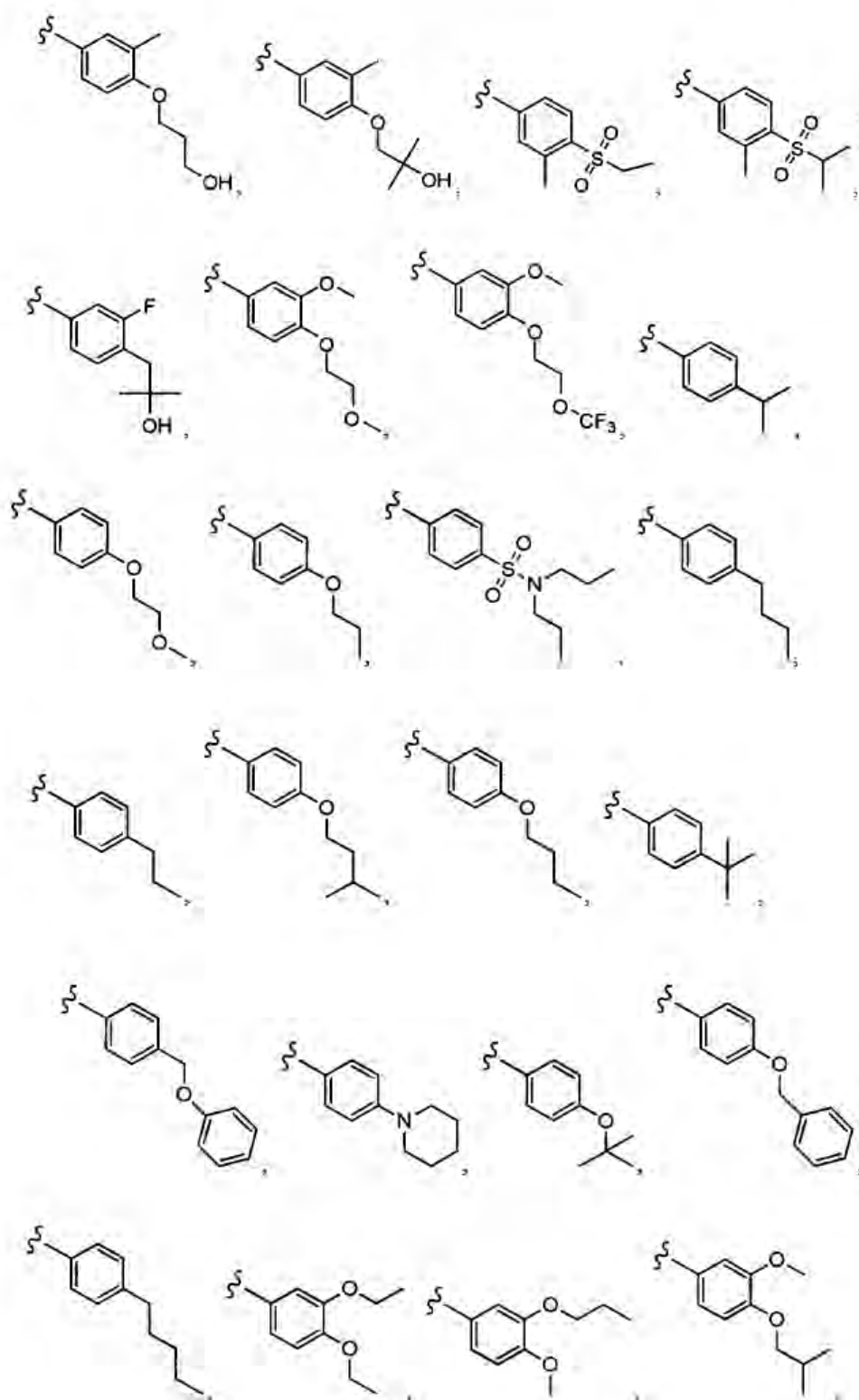
5

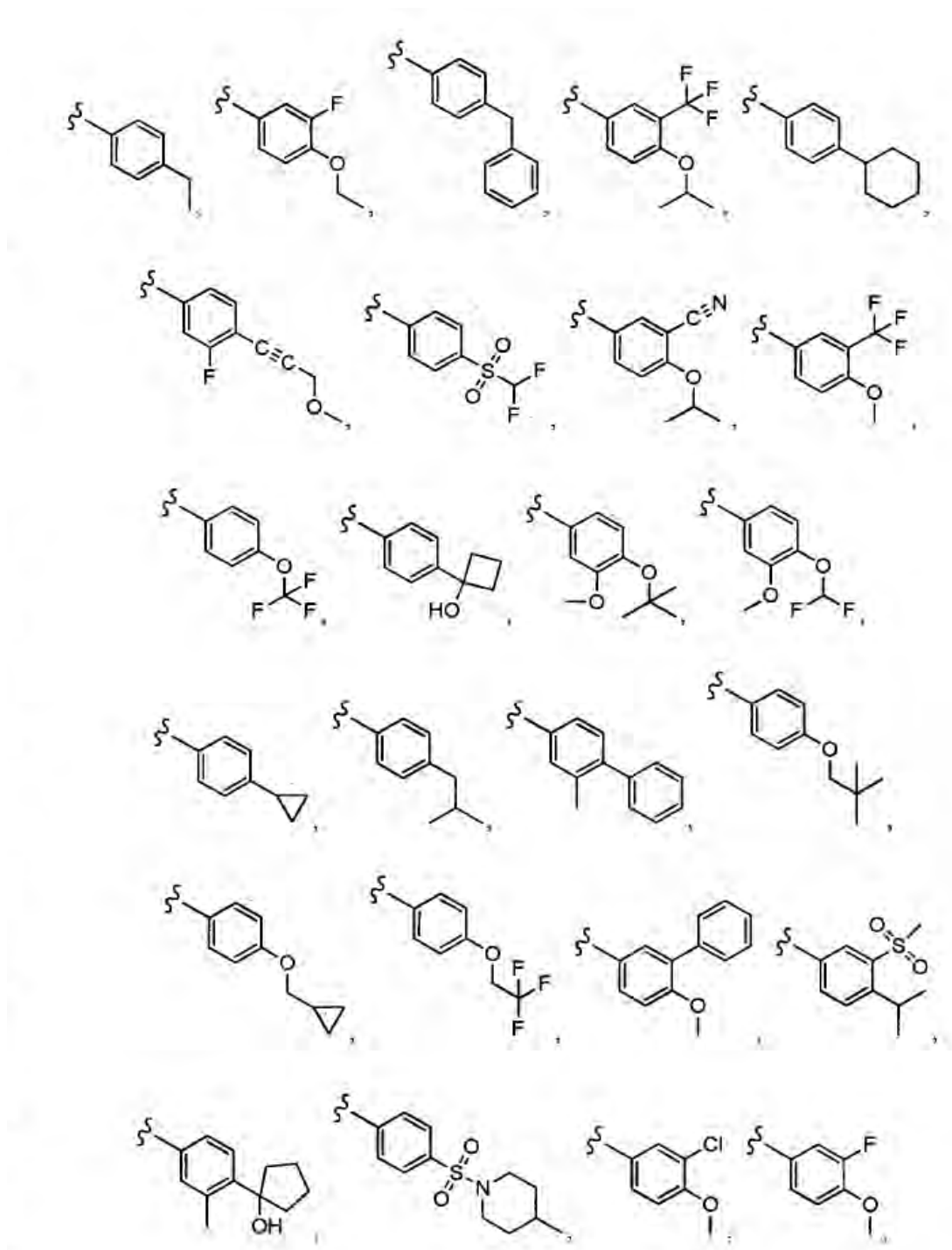


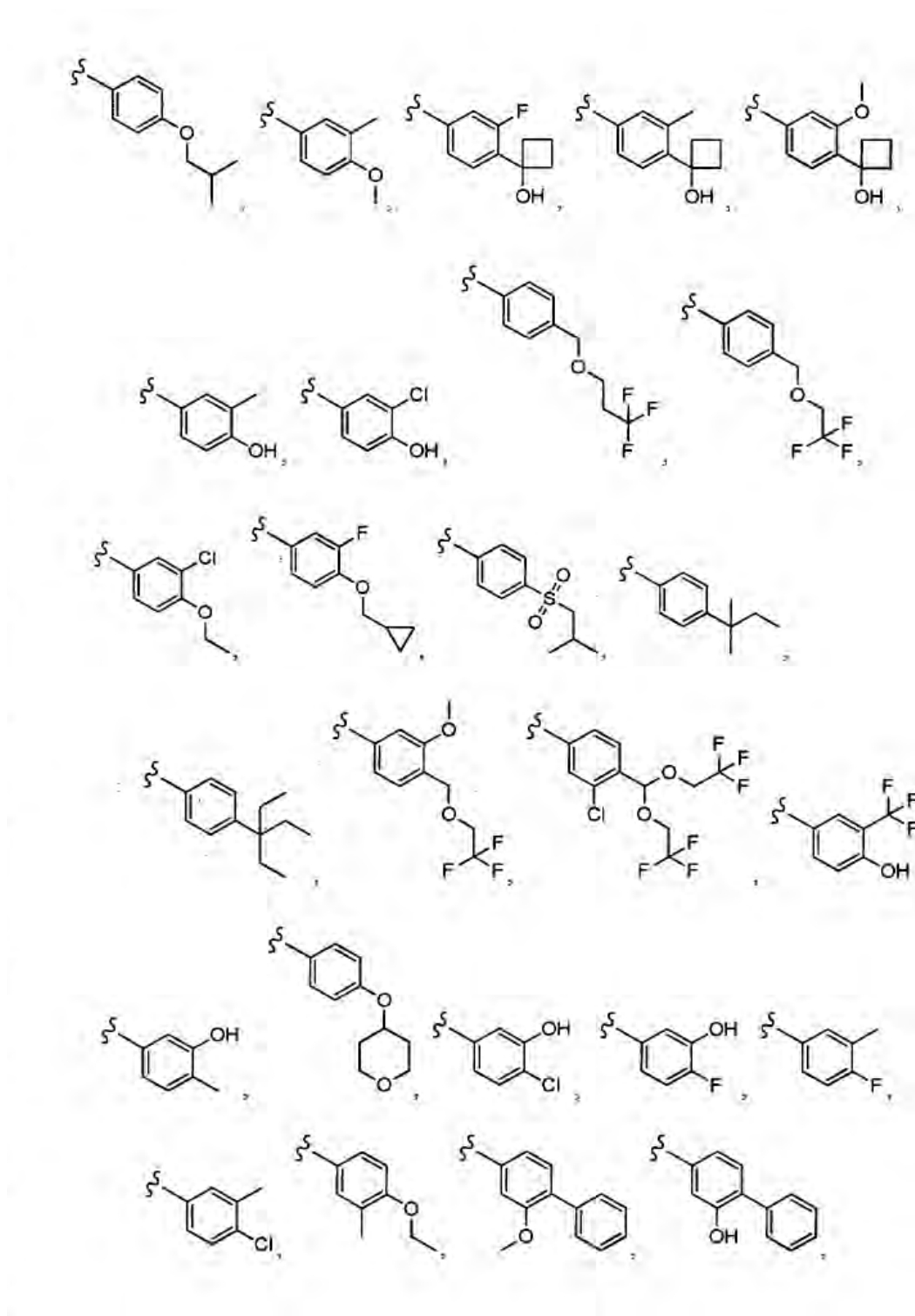
se selecciona de:

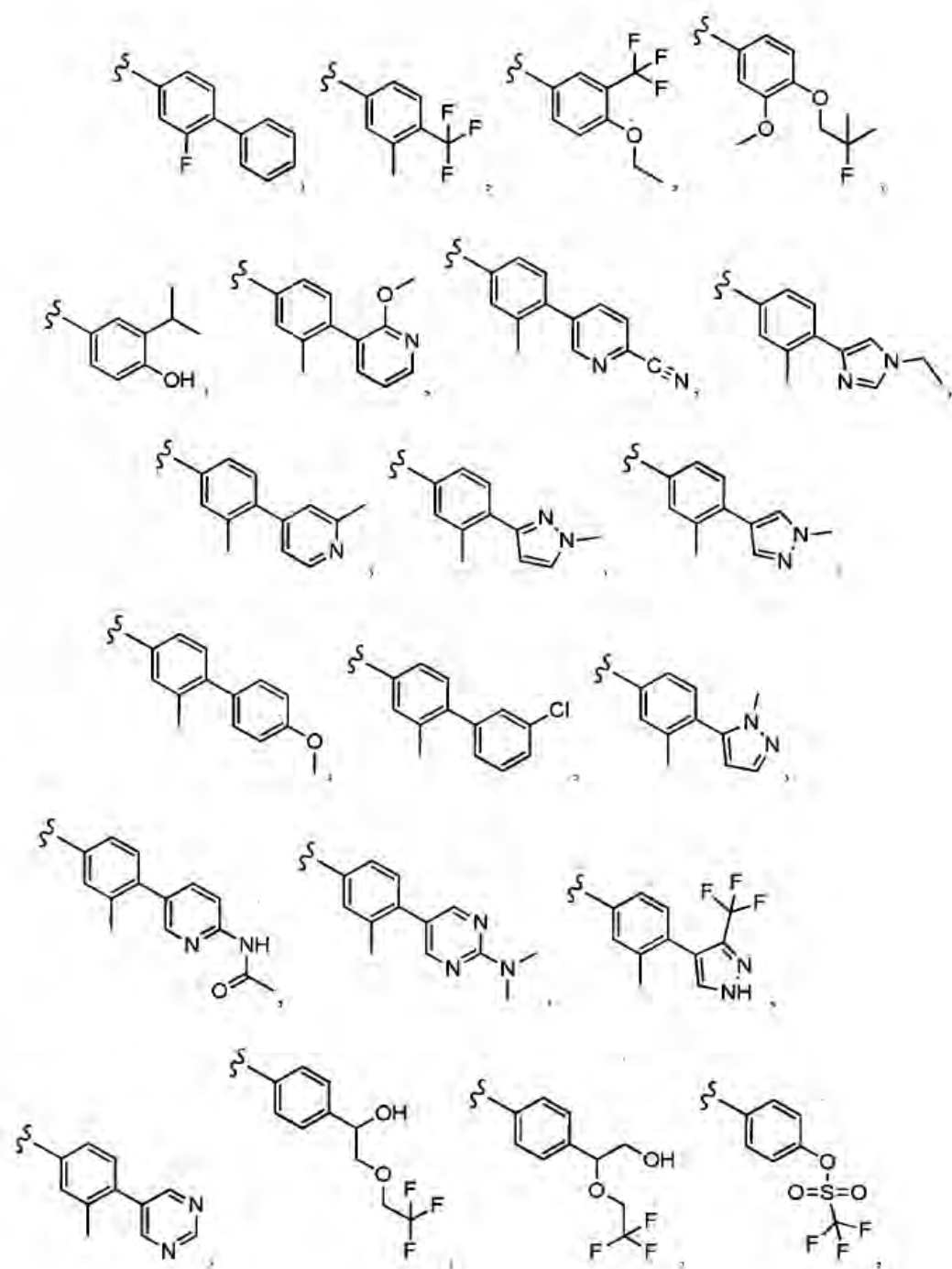


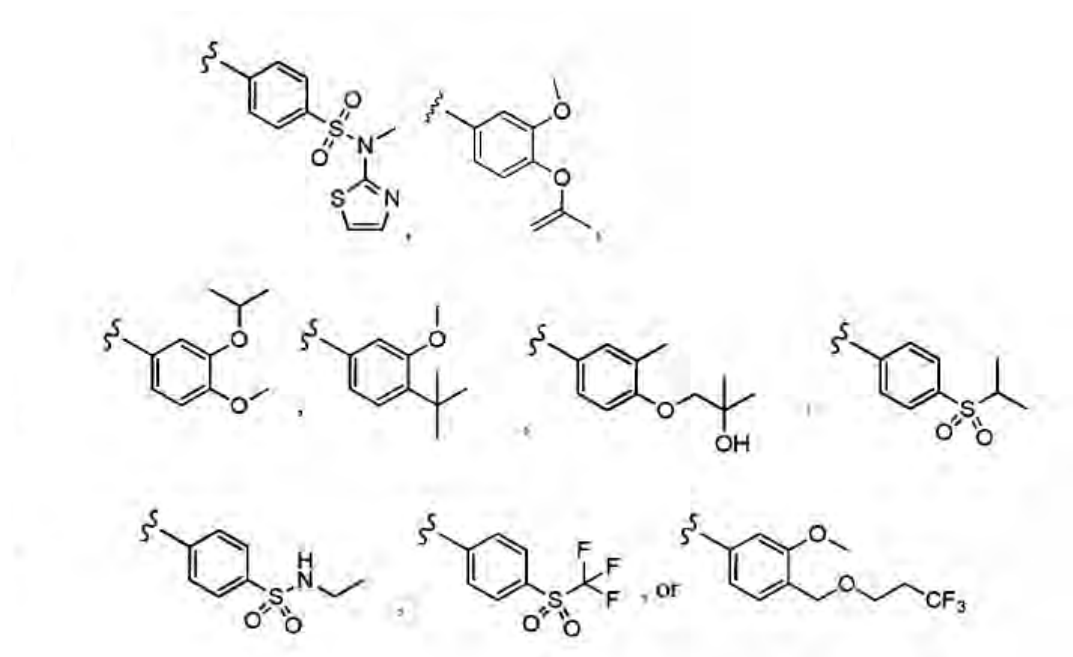






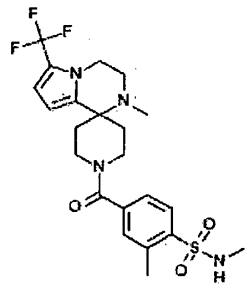
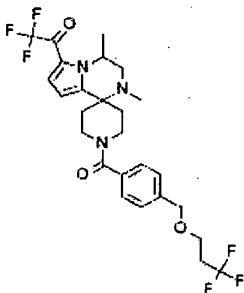
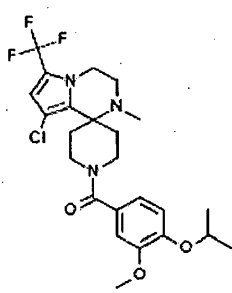
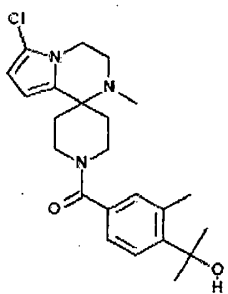
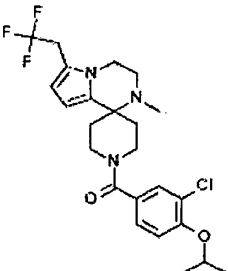
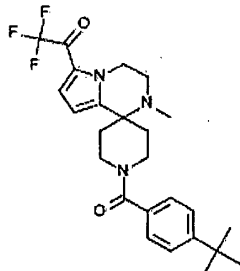
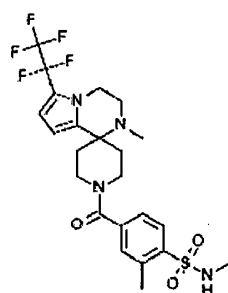
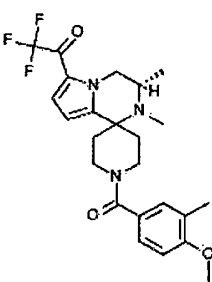
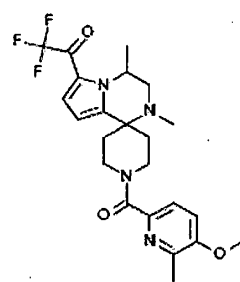
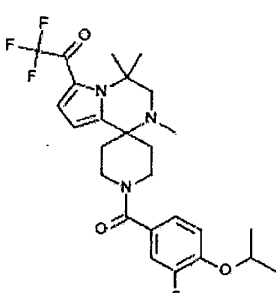
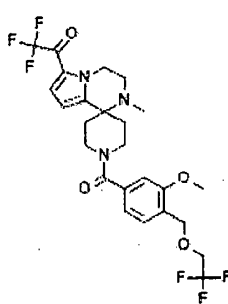
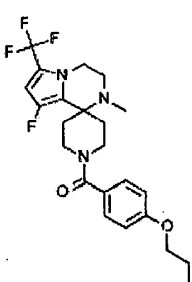
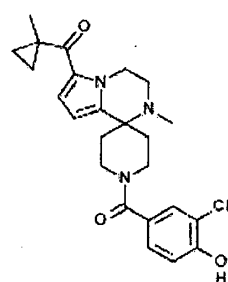
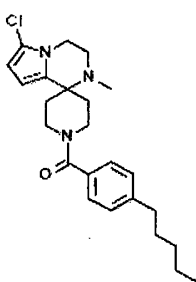
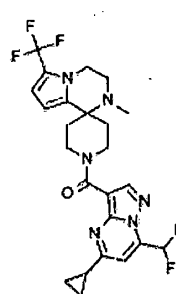


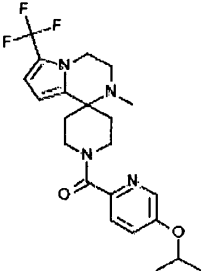
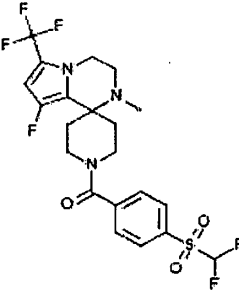
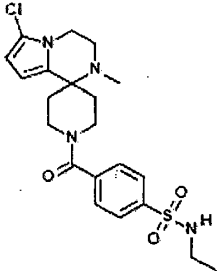
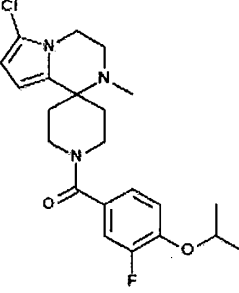
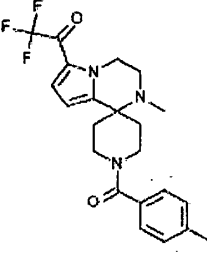
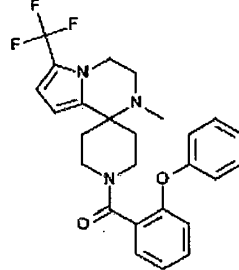
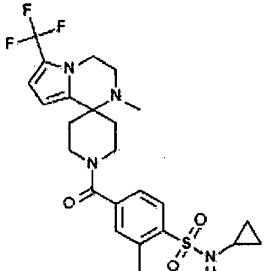
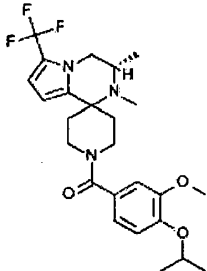
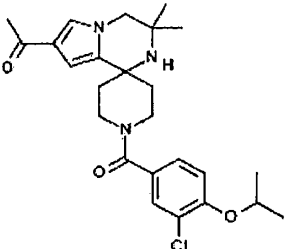
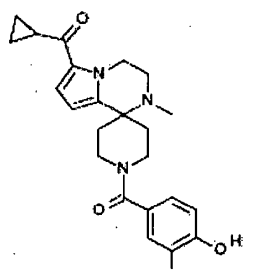
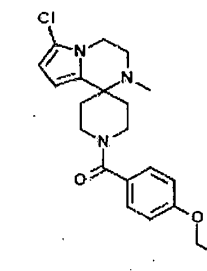
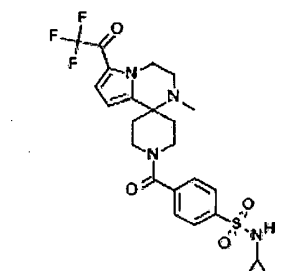


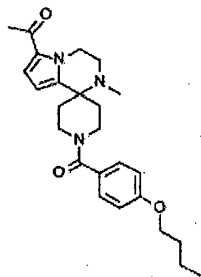
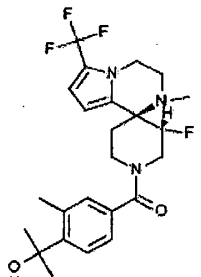
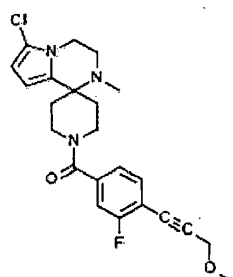
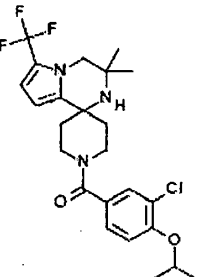
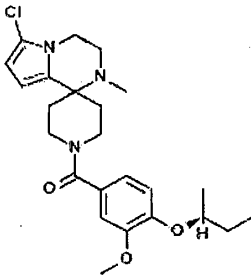
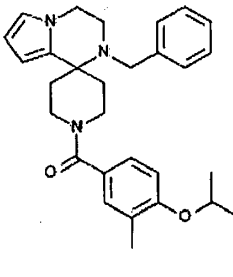
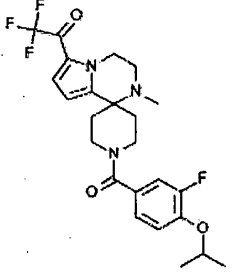
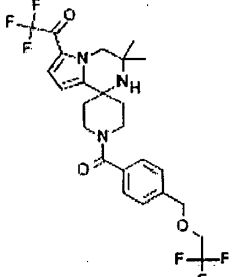
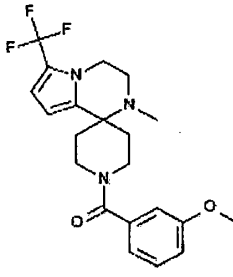
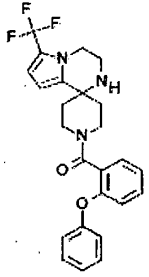
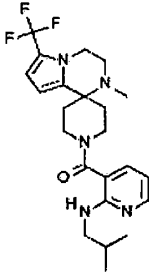
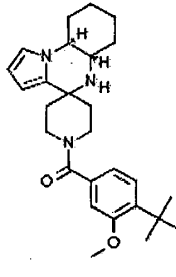
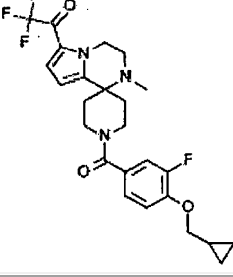
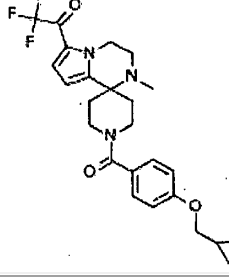
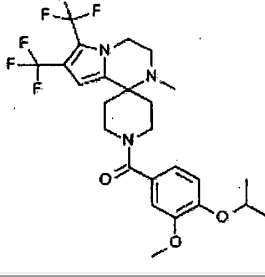


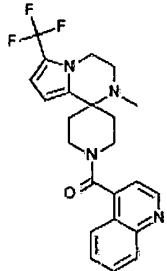
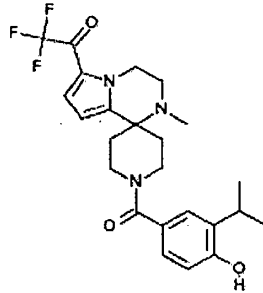
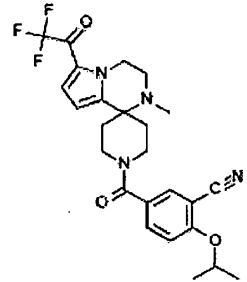
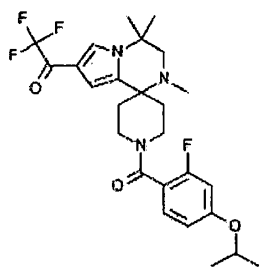
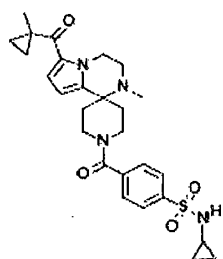
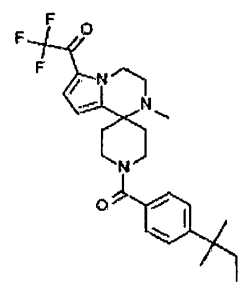
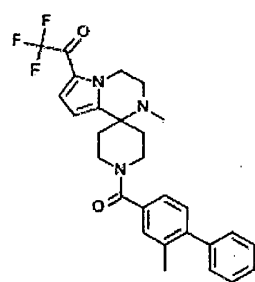
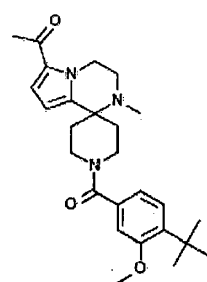
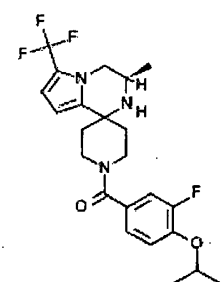
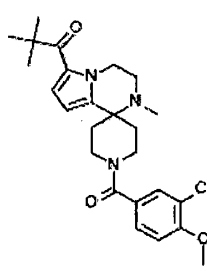
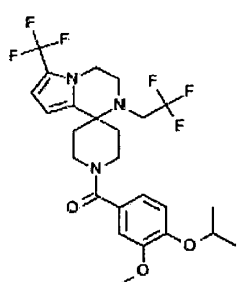
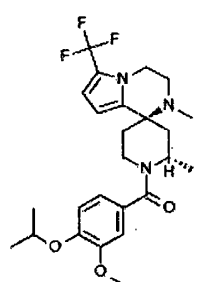
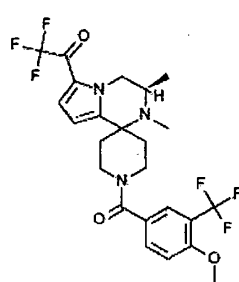
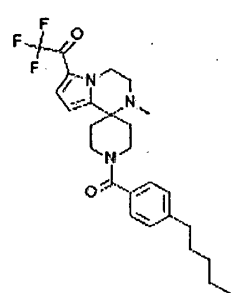
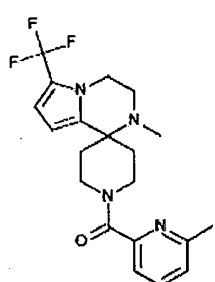
En otra realización, la invención caracteriza un compuesto de fórmula I, en donde el compuesto se selecciona de la Tabla 1:

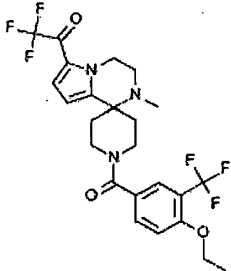
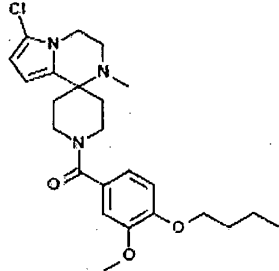
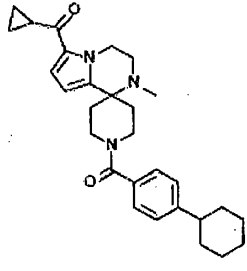
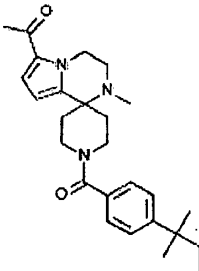
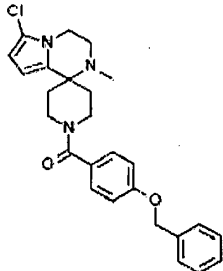
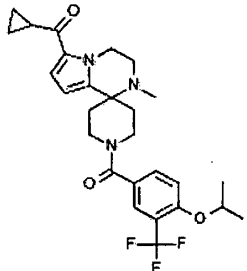
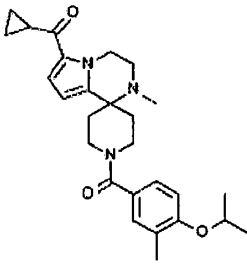
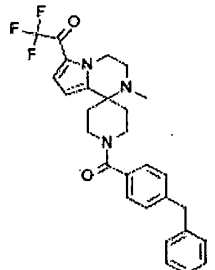
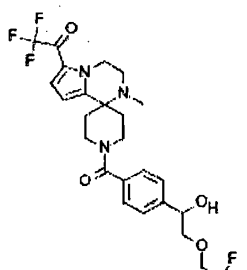
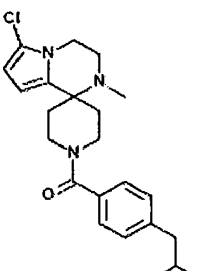
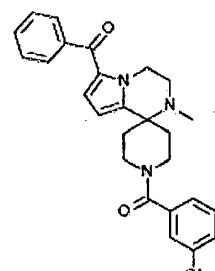
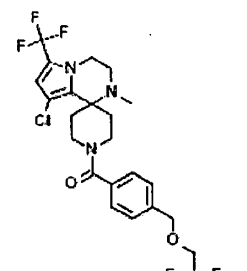
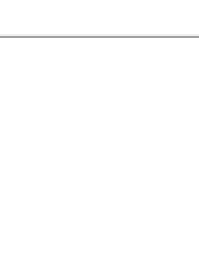
1	2	3
4	5	6
7	8	9

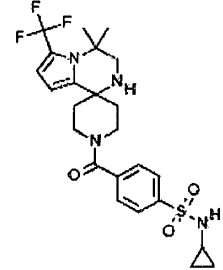
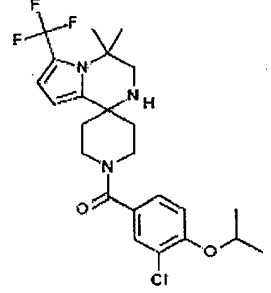
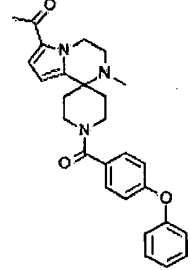
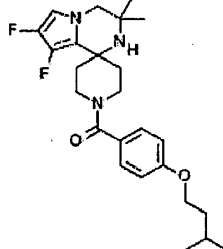
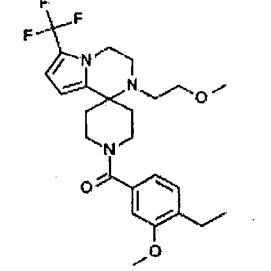
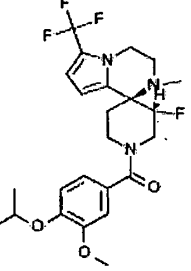
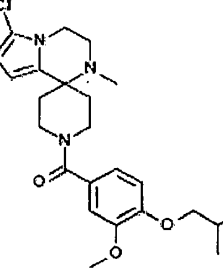
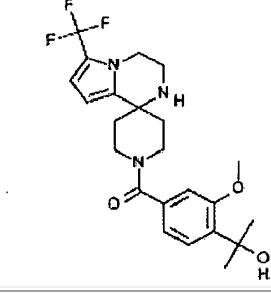
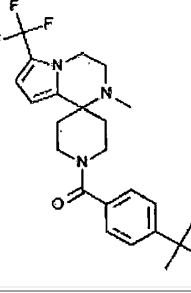
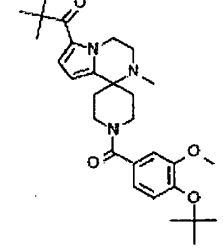
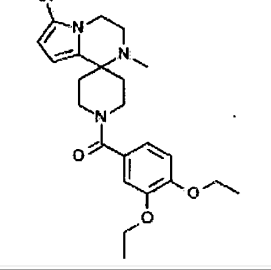
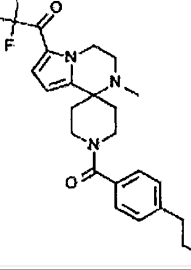
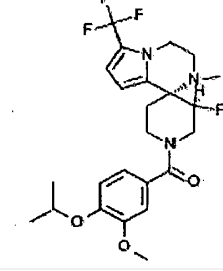
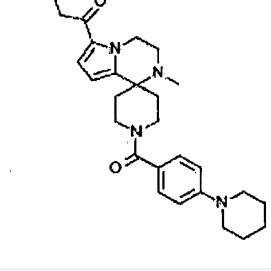
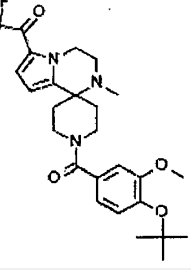
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		

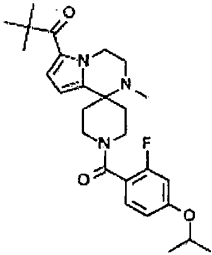
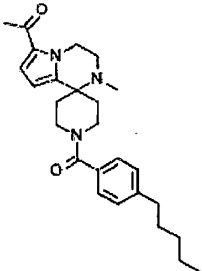
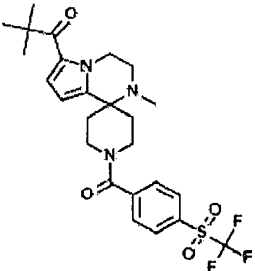
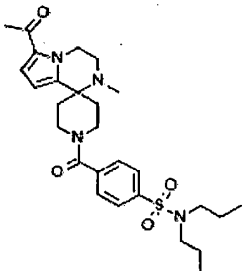
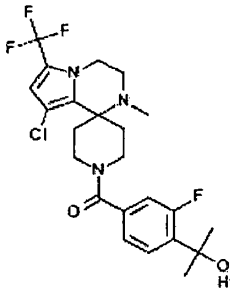
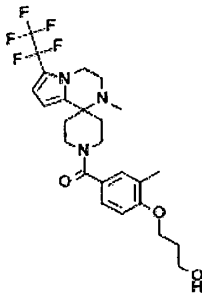
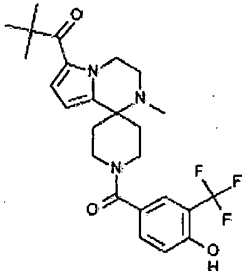
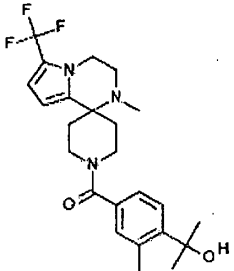
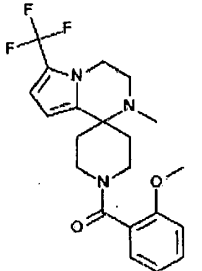
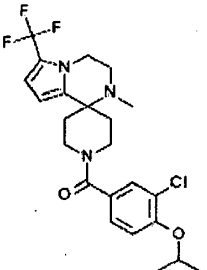
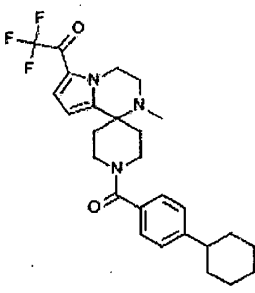
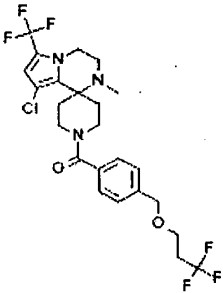
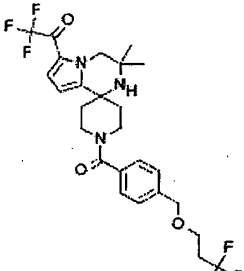
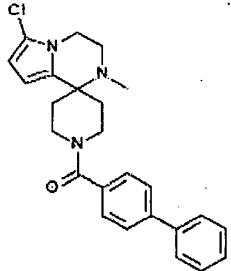
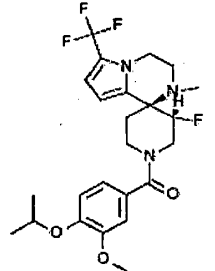
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51

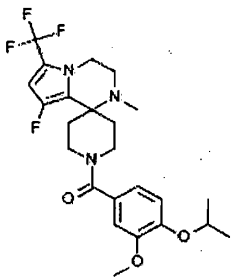
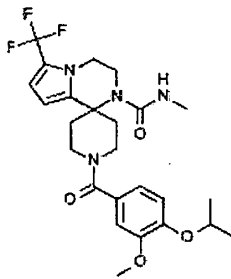
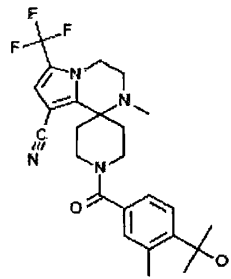
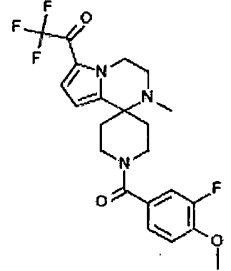
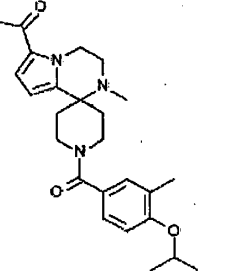
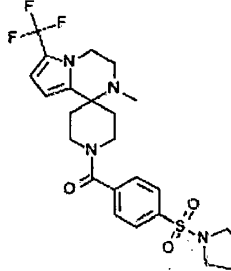
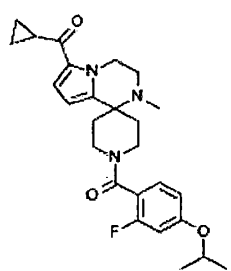
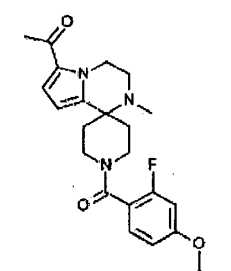
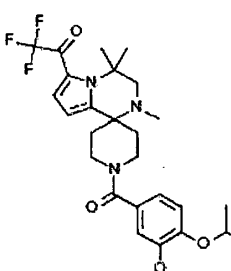
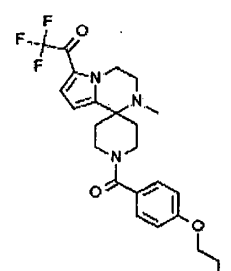
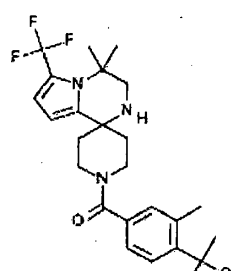
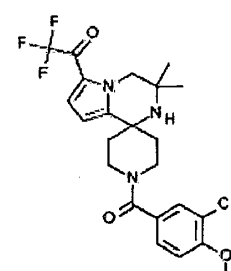
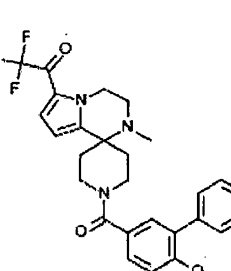
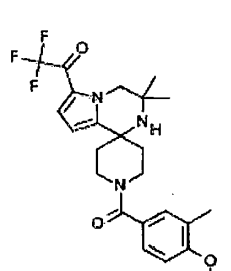
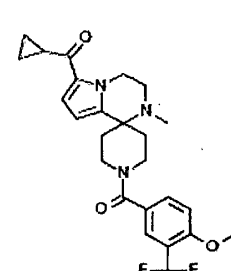
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		

64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78
		

		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93

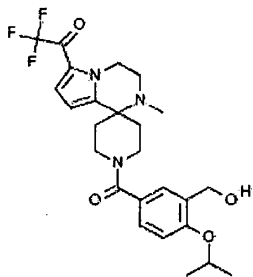
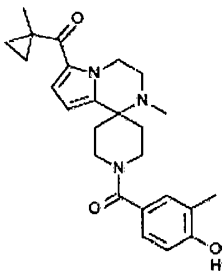
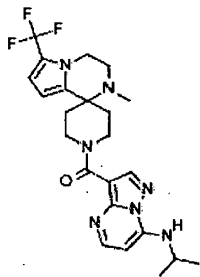
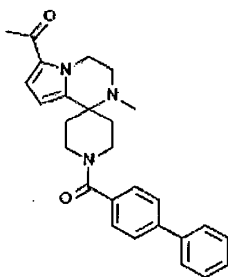
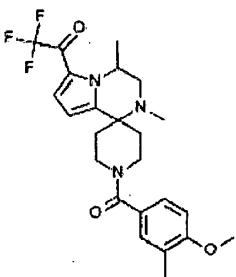
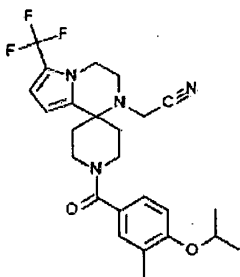
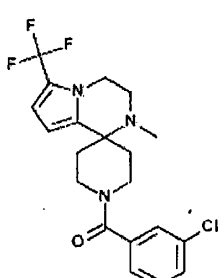
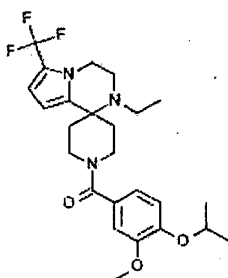
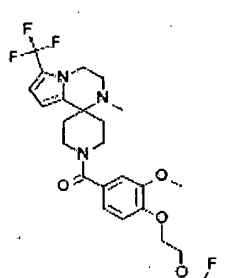
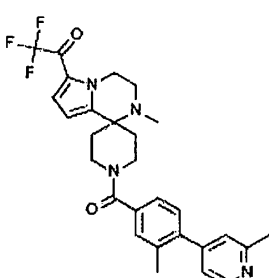
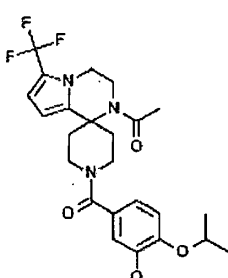
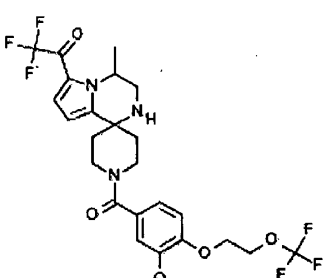
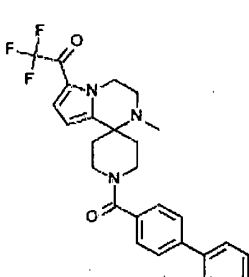
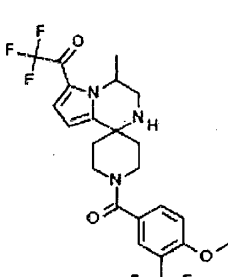
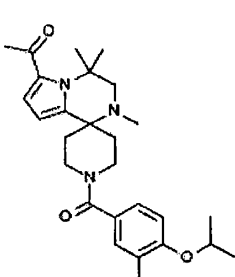
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		

106	107	108
109	110	111
112	113	114
115	116	117
118	119	120

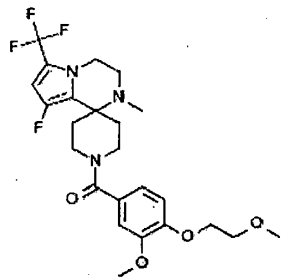
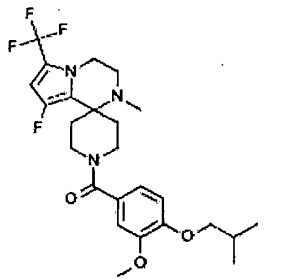
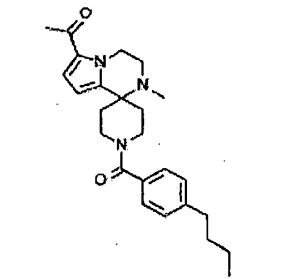
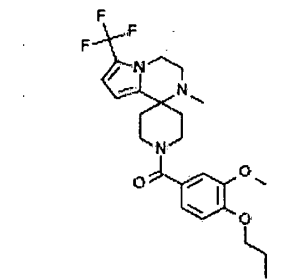
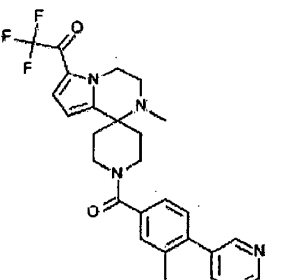
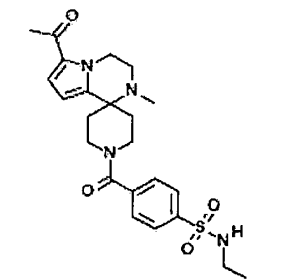
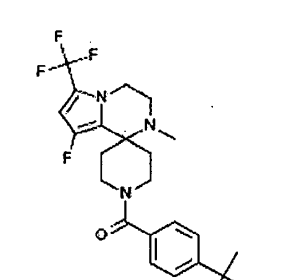
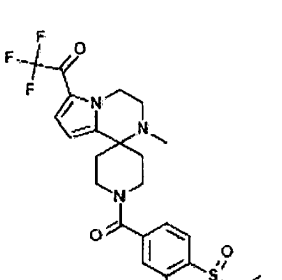
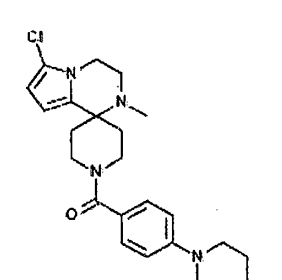
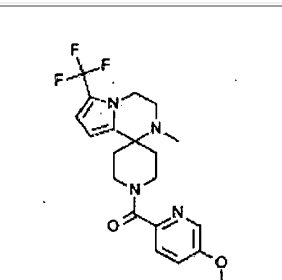
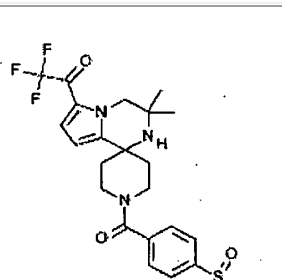
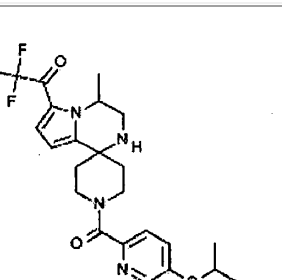
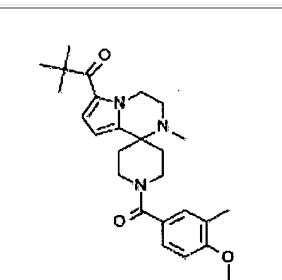
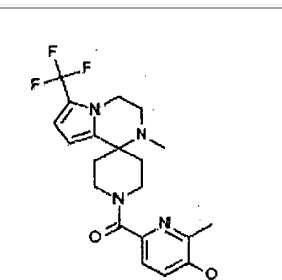
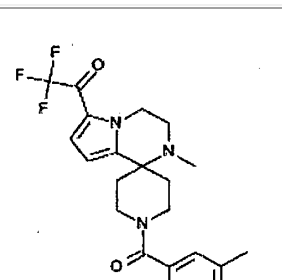
		
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135

136	137	138
139	140	141
142	143	144
145	146	147

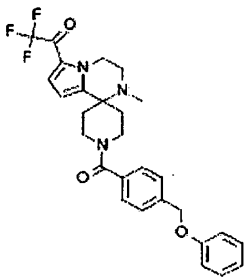
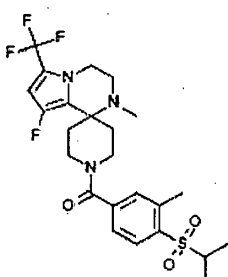
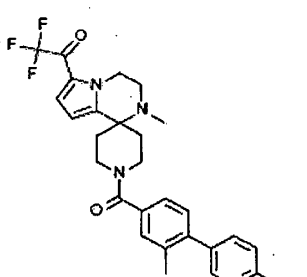
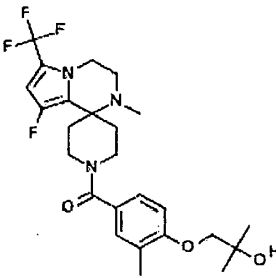
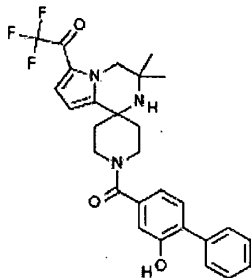
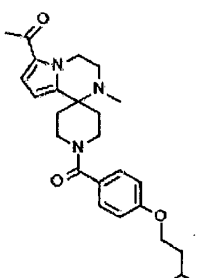
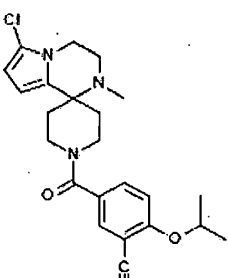
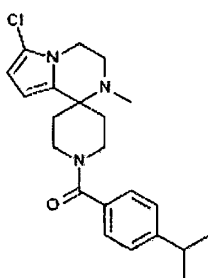
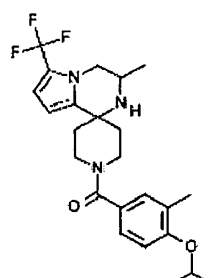
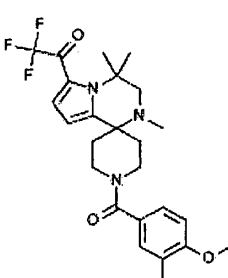
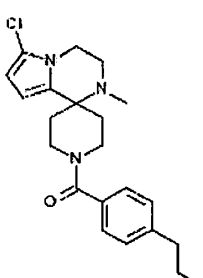
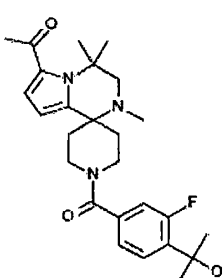
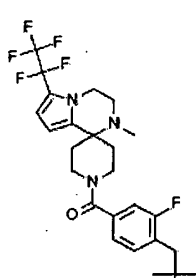
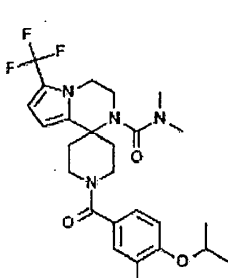
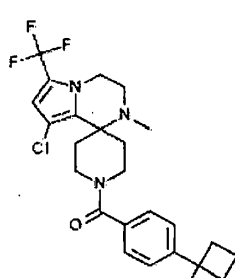
148	149	150
151	152	153
154	155	156
157	158	159
160	161	162

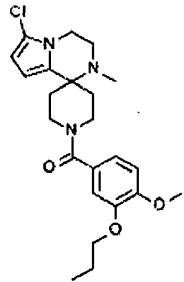
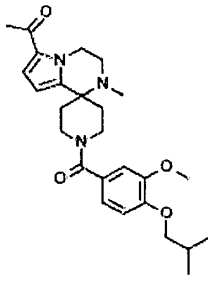
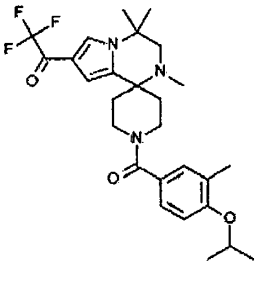
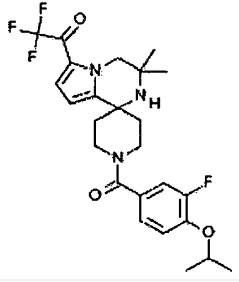
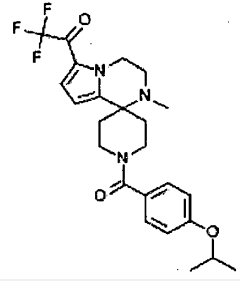
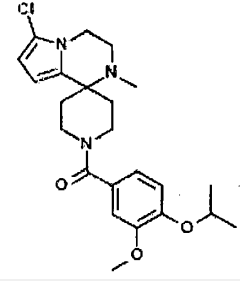
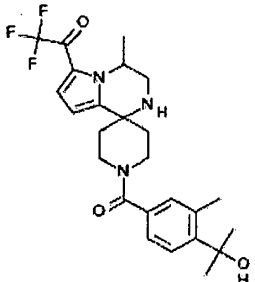
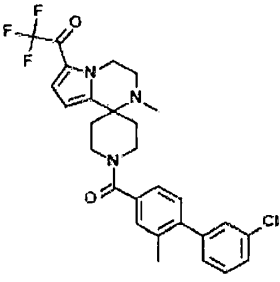
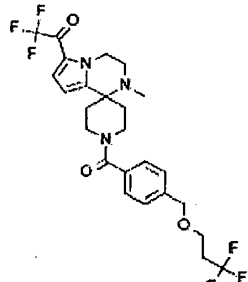
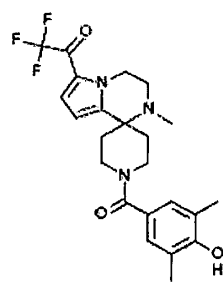
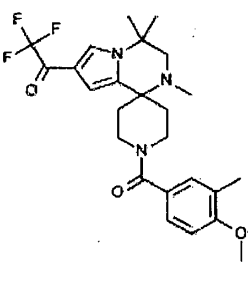
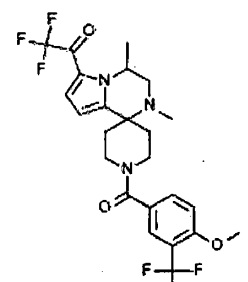
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174
		

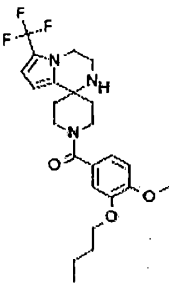
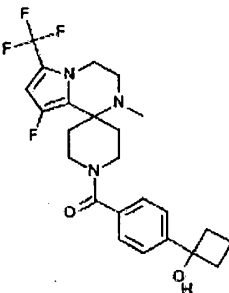
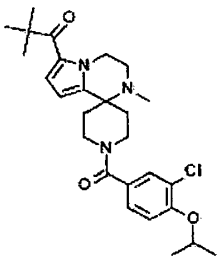
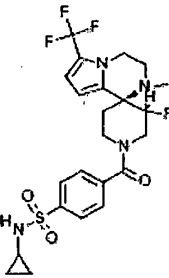
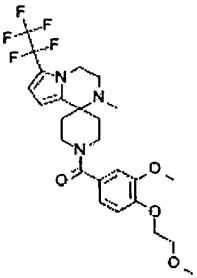
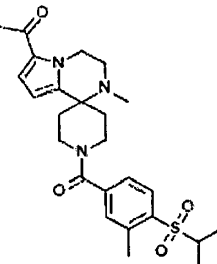
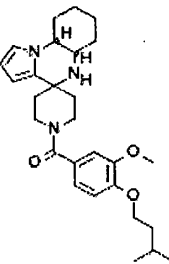
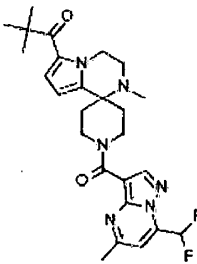
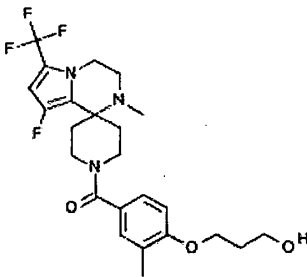
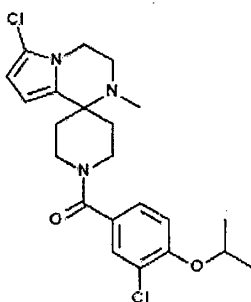
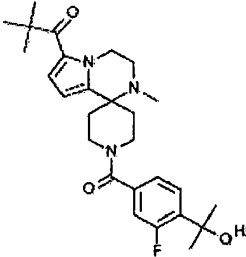
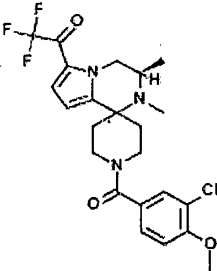
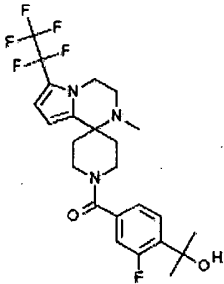
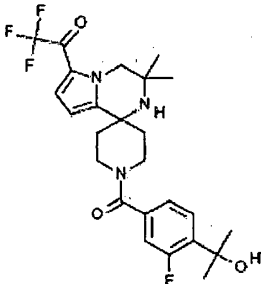
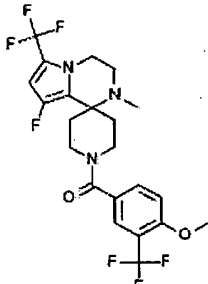
175	176	177
176	179	180
181	182	183
184	185	186
187	188	189

		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		

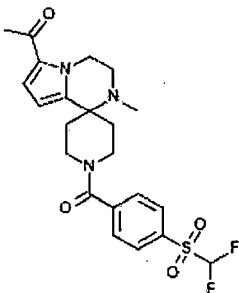
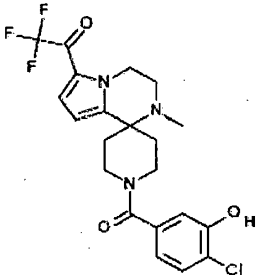
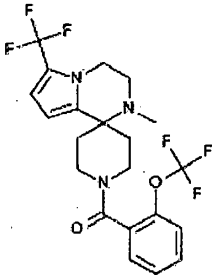
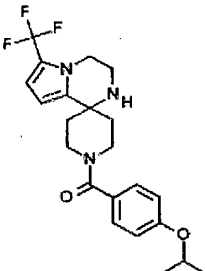
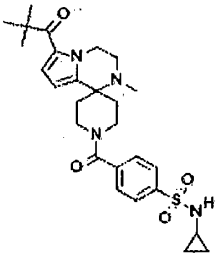
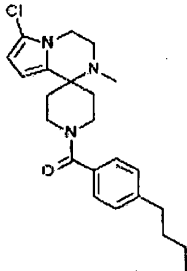
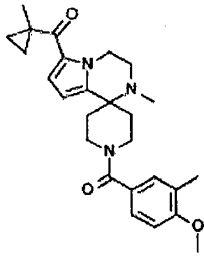
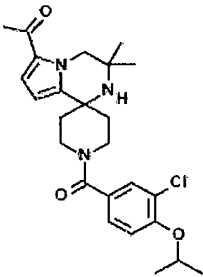
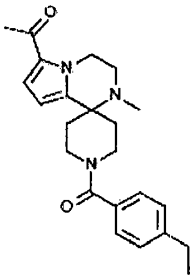
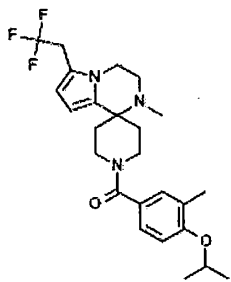
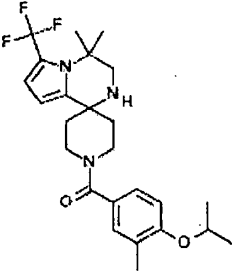
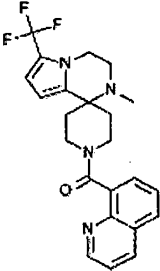
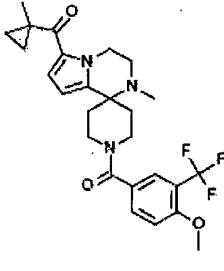
202	203	204
205	206	207
208	209	210
211	212	213
214.	215	216

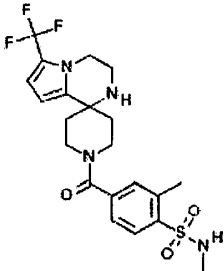
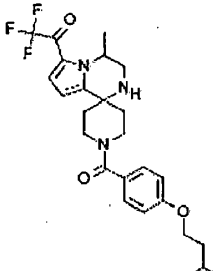
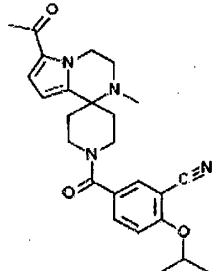
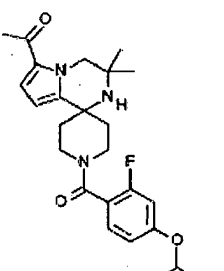
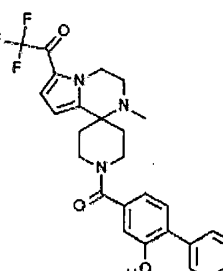
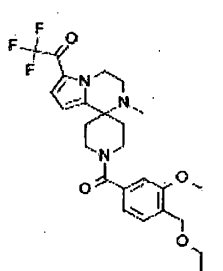
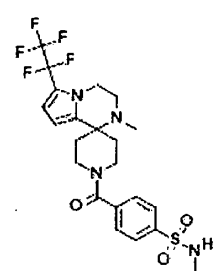
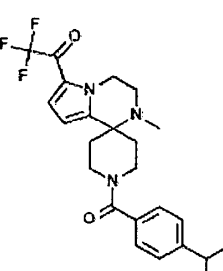
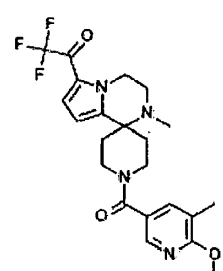
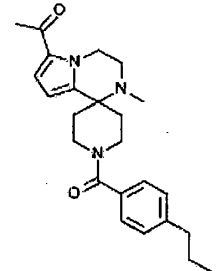
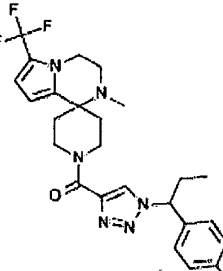
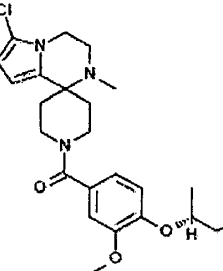
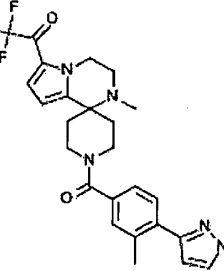
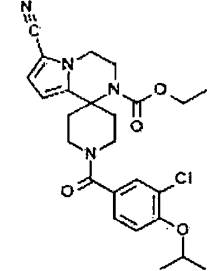
		
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

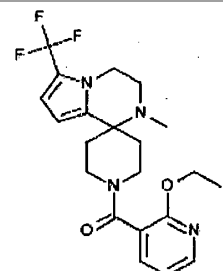
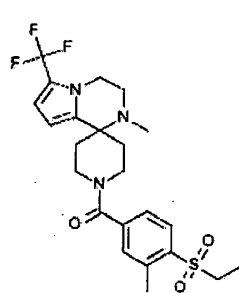
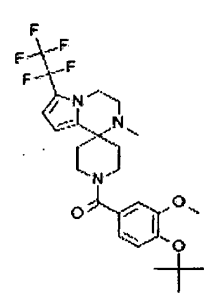
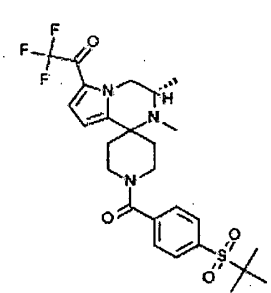
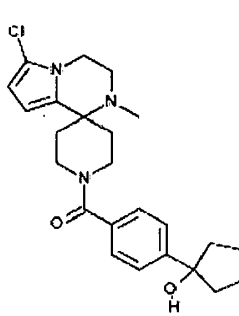
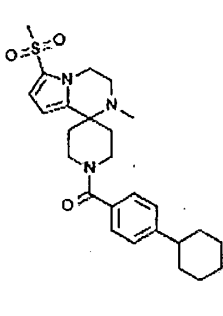
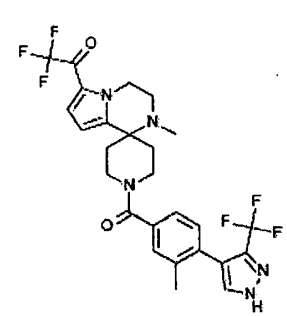
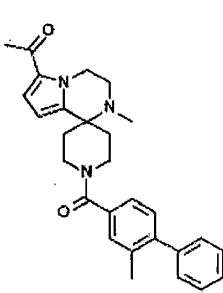
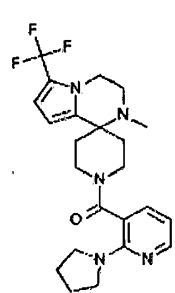
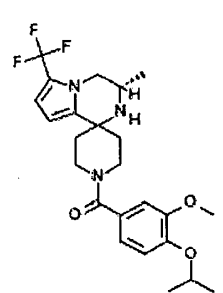
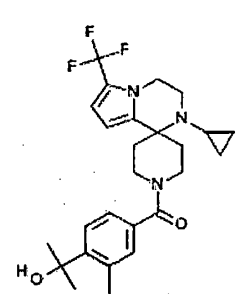
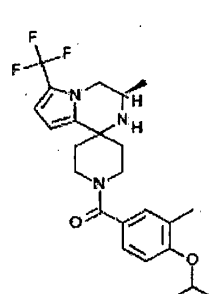
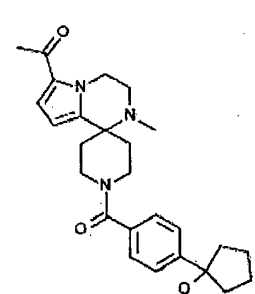
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		
241	242	243

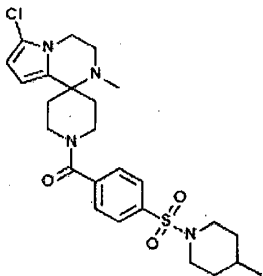
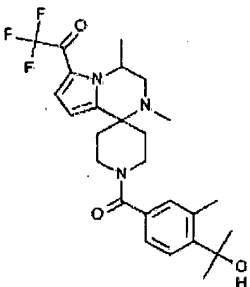
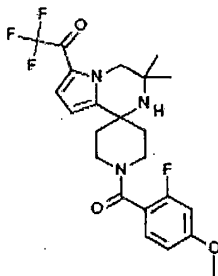
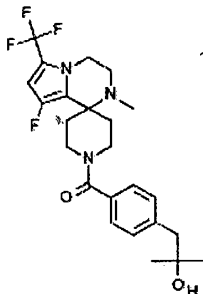
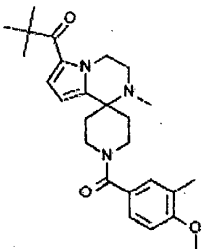
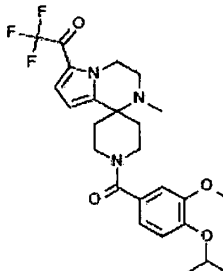
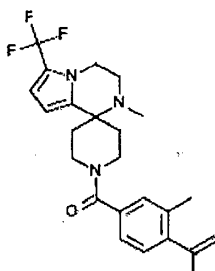
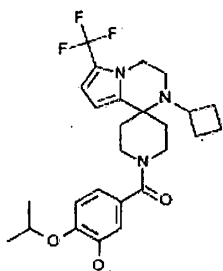
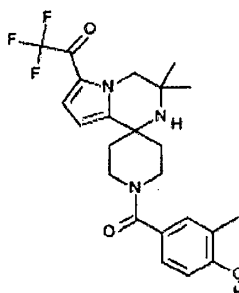
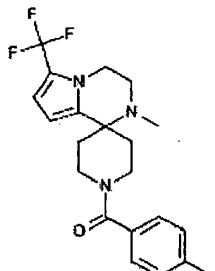
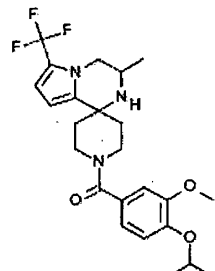
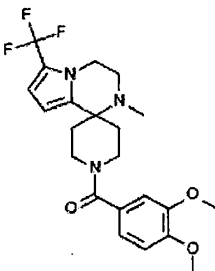
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		
253	254	255
		

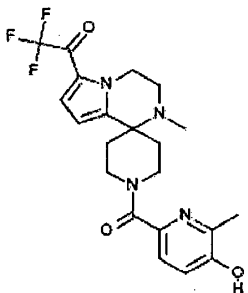
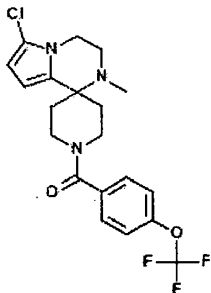
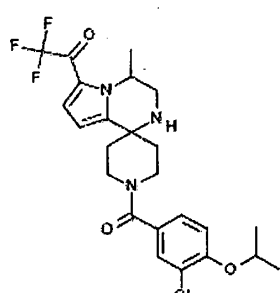
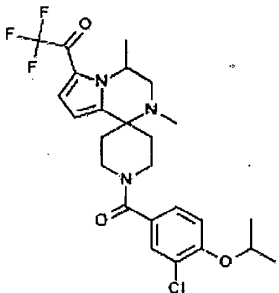
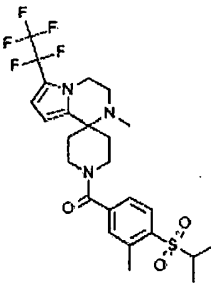
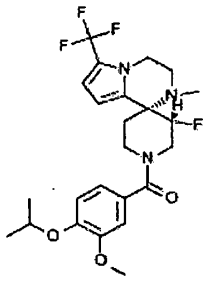
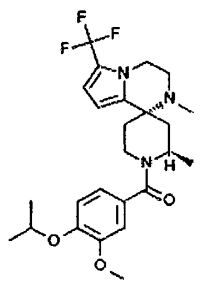
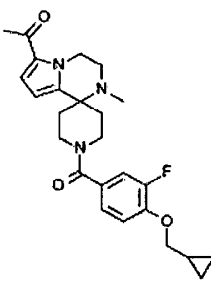
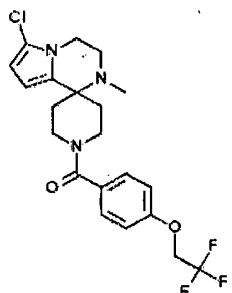
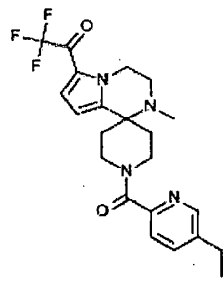
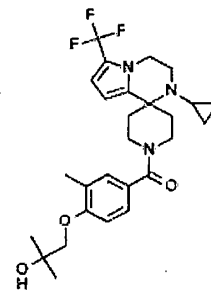
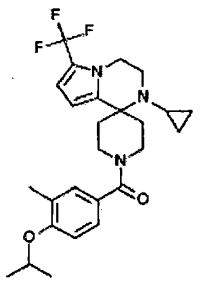
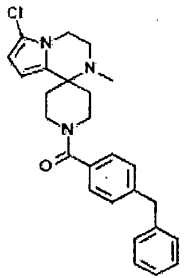
256	257	258
259	260	261
262	263	264
265	266	267
268	269	270

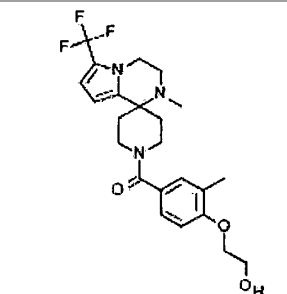
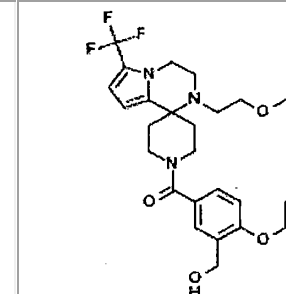
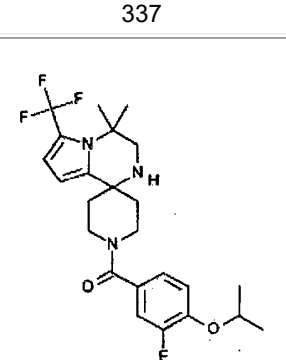
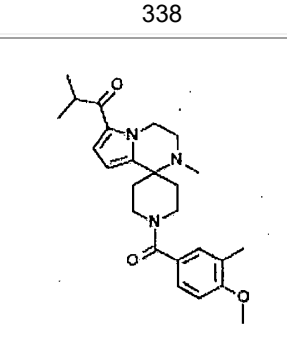
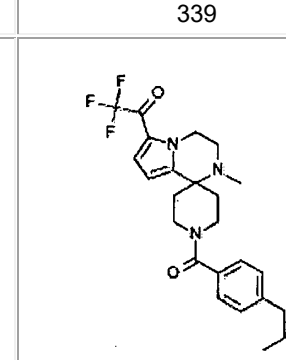
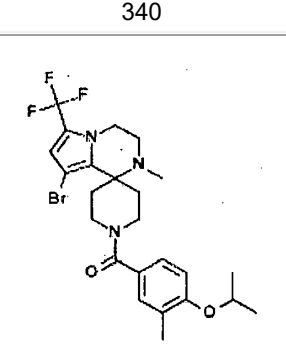
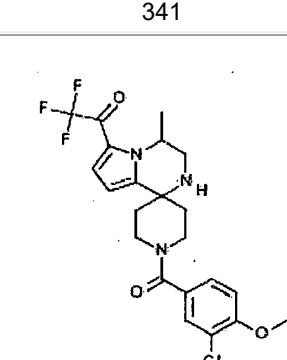
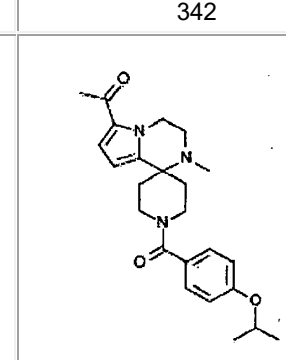
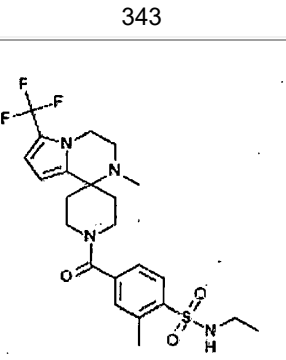
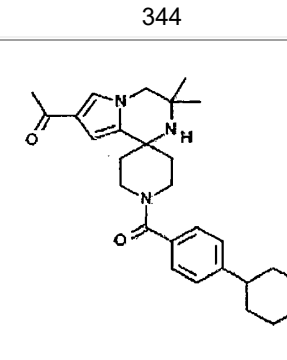
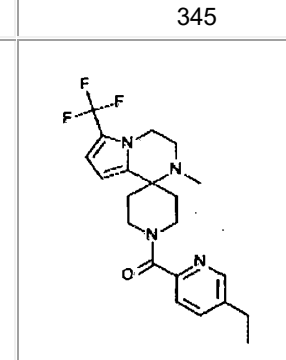
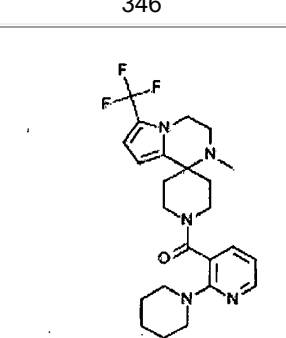
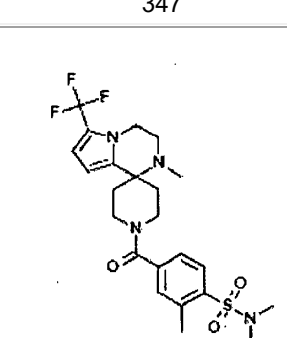
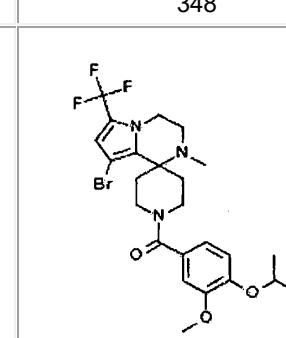
		
271	272	273
		
274	275	276
		
277	278	279
		
280	281	282.
		
283	284	285

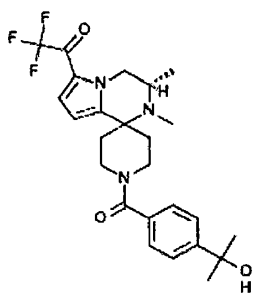
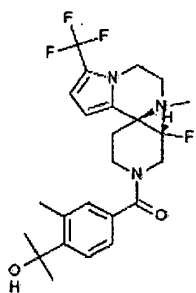
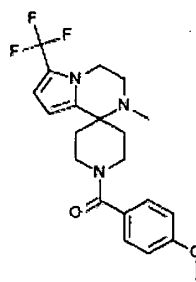
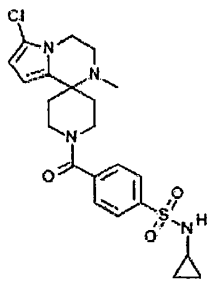
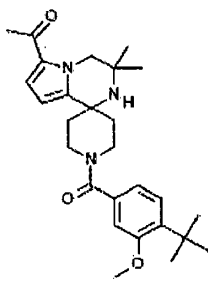
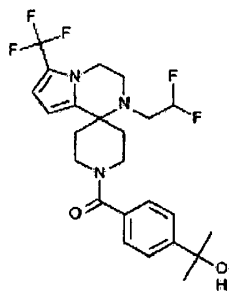
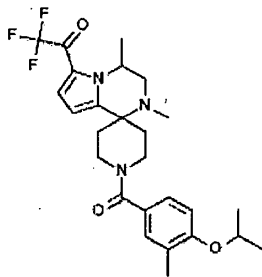
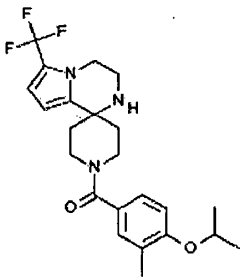
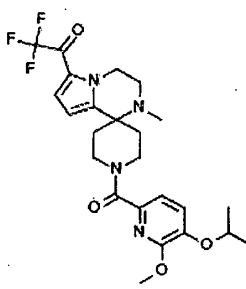
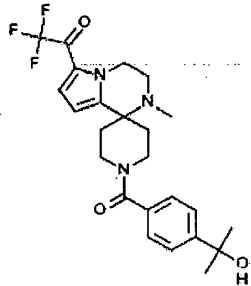
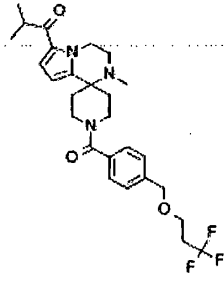
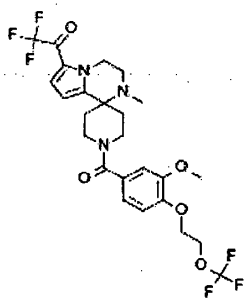
		
286	287	288
		
289	290	291
		
292.	293	294
		
295	296	297
		

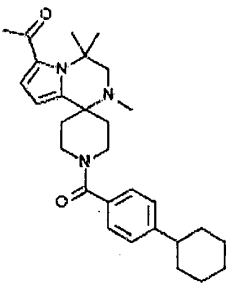
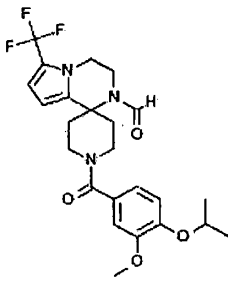
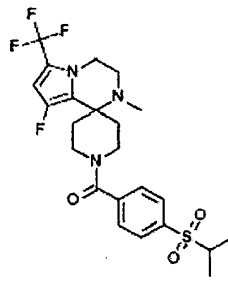
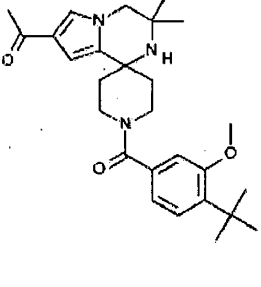
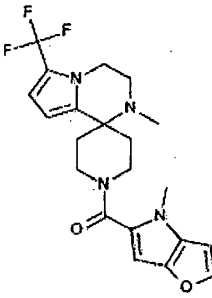
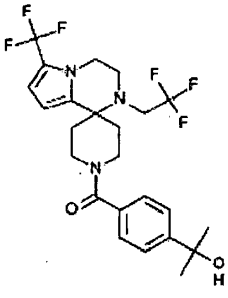
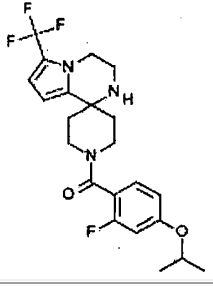
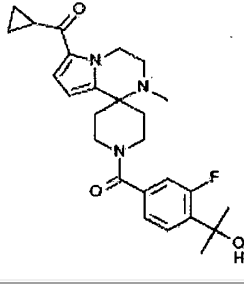
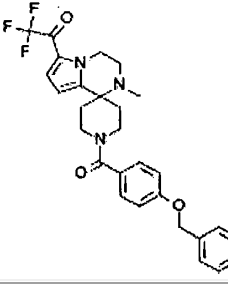
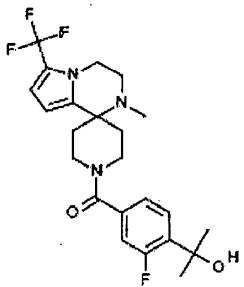
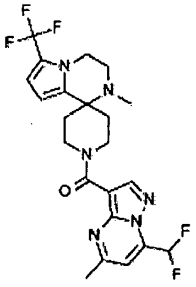
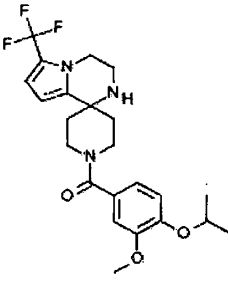
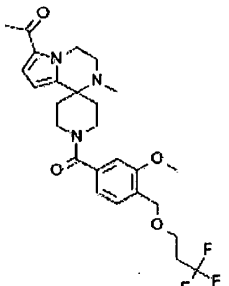
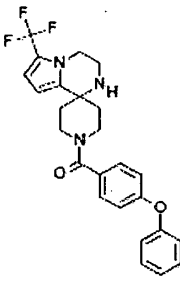
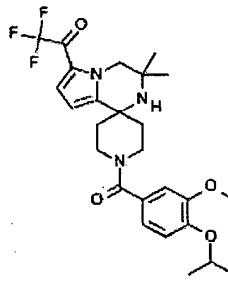
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309
		

310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

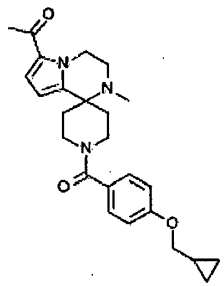
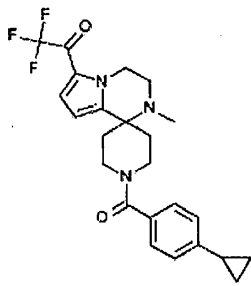
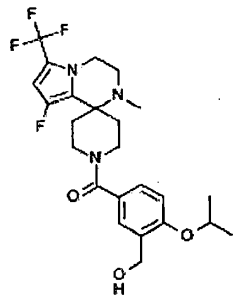
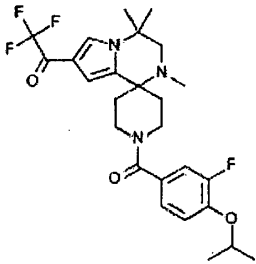
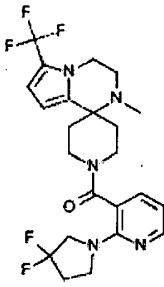
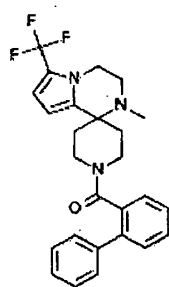
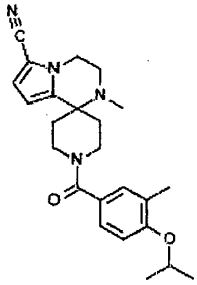
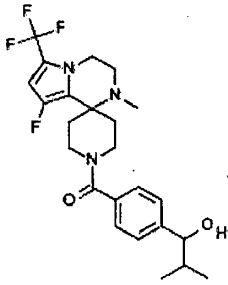
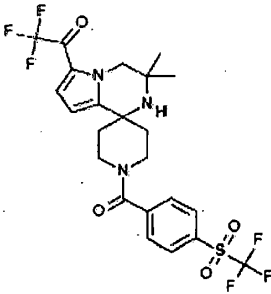
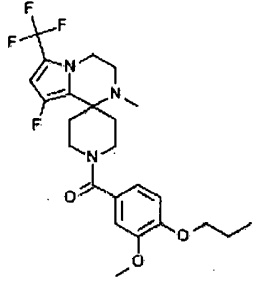
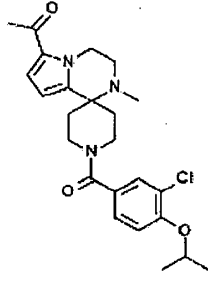
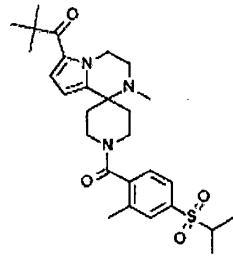
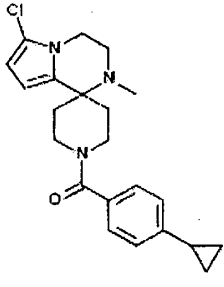
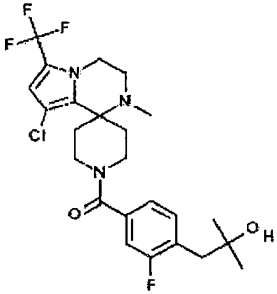
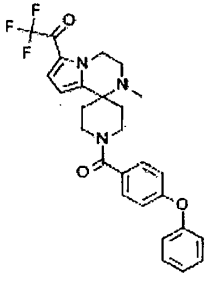
		
325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333
		
334	335	336
		

		
337	338	339
		
340	341	342
		
343	344	345
		
346	347	348
		

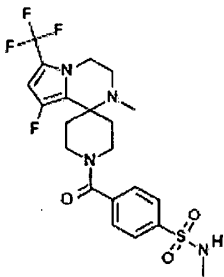
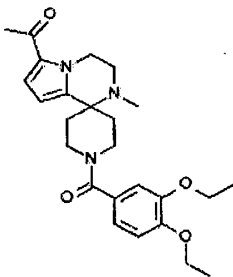
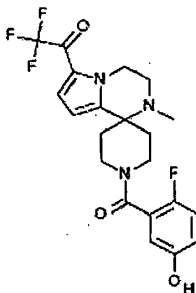
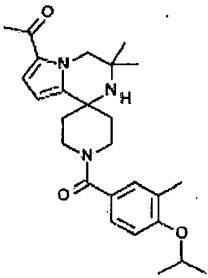
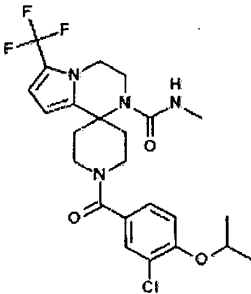
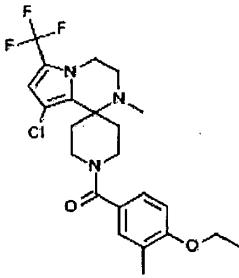
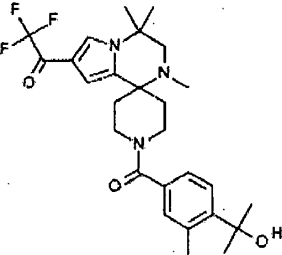
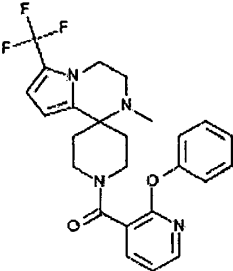
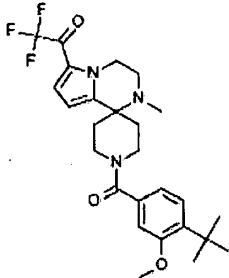
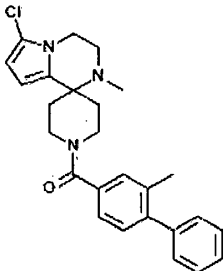
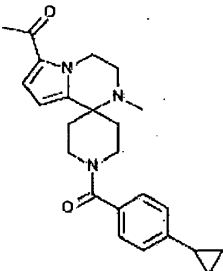
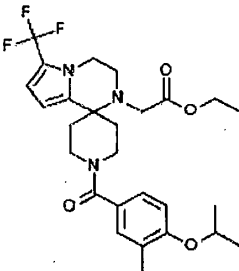
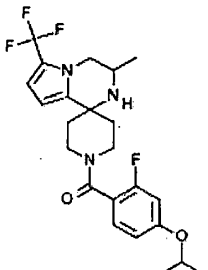
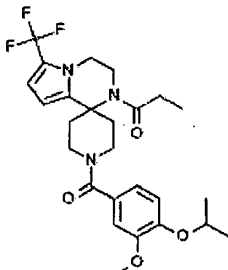
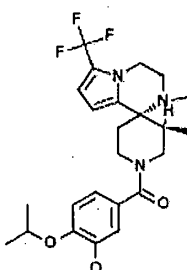
349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357
		
358	359	360
		
361	362	363

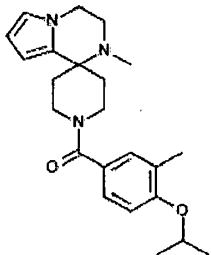
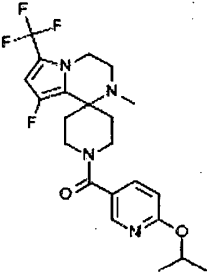
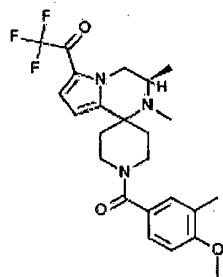
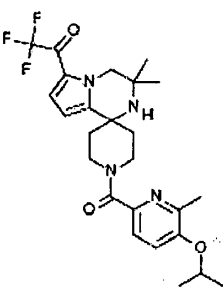
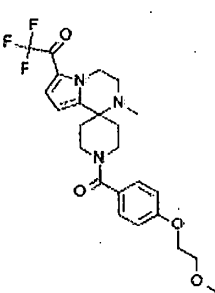
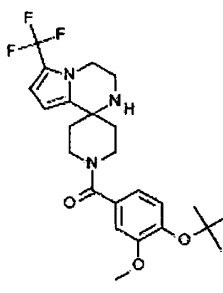
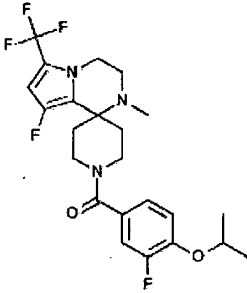
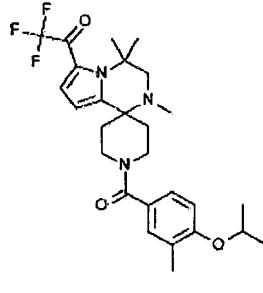
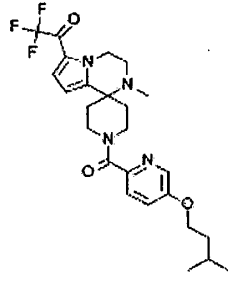
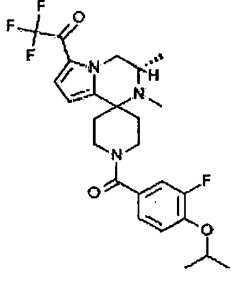
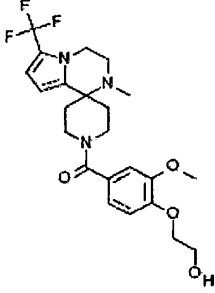
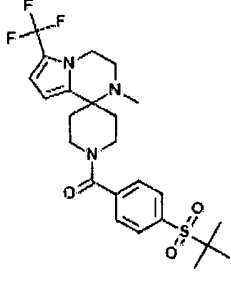
		
364	365	366
		
367	368	369
		
370	371	372
		
373	374	375
		

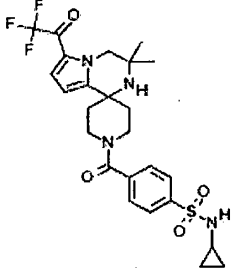
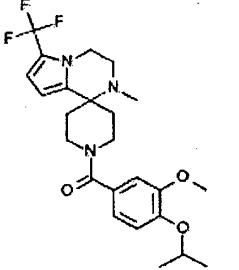
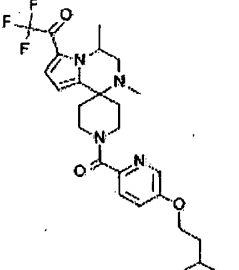
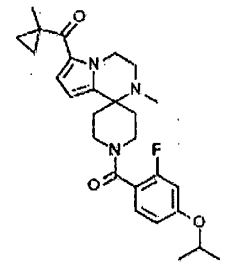
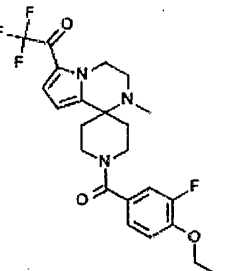
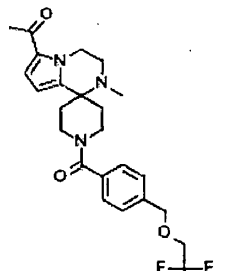
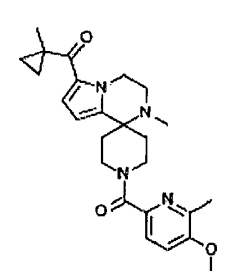
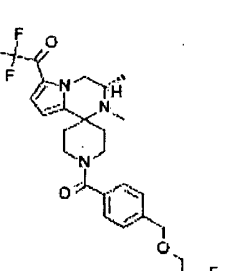
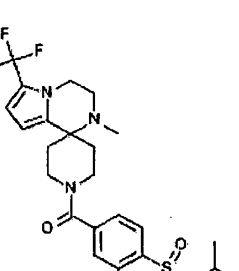
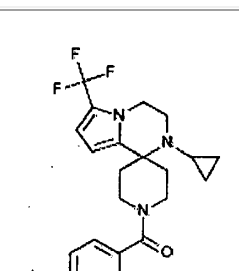
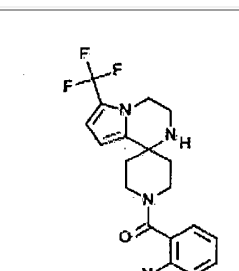
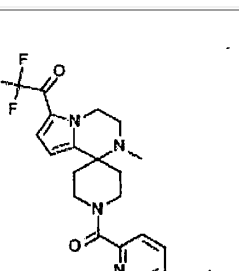
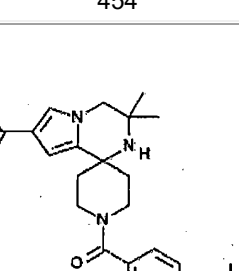
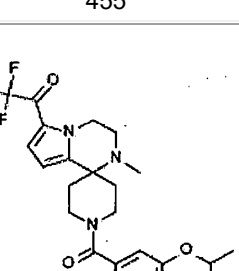
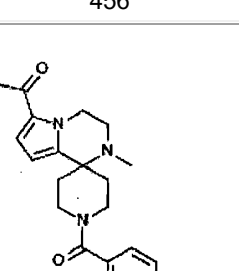
376	377	378
379	380	381
382	383	384
385	386	387
388	389	390

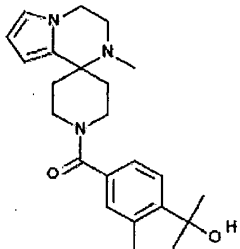
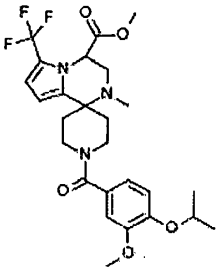
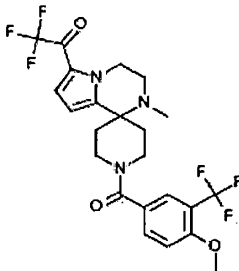
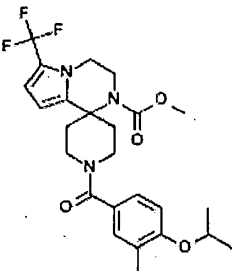
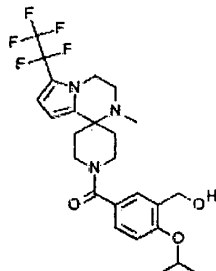
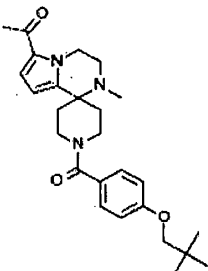
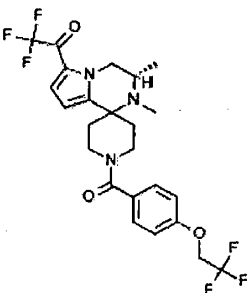
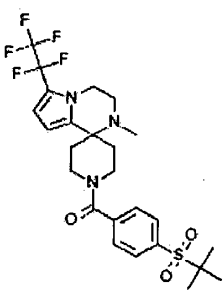
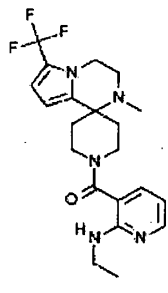
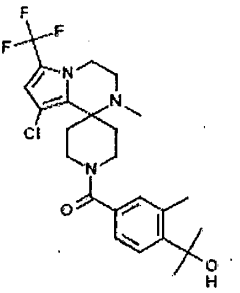
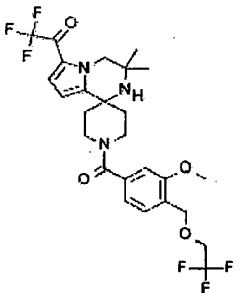
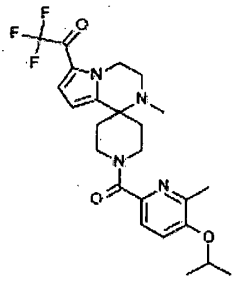
		
391	392	393
		
394	395	396
		
397	398	399
		
400	401	402
		

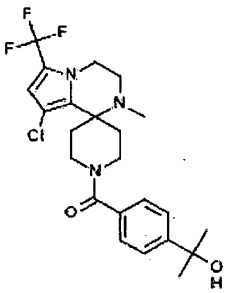
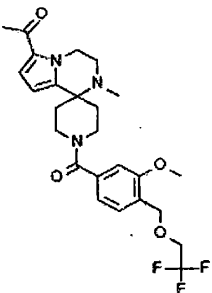
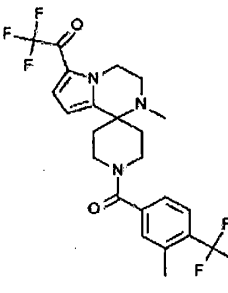
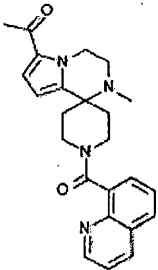
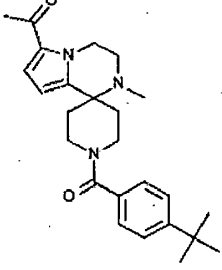
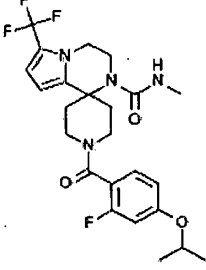
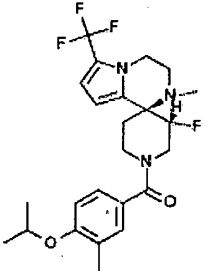
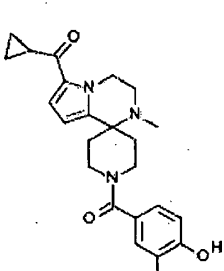
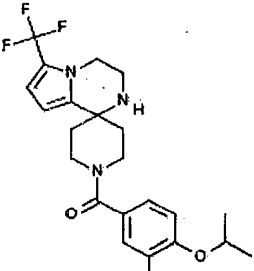
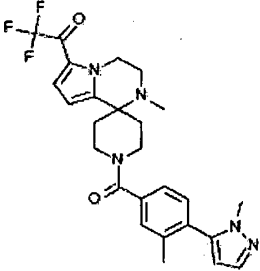
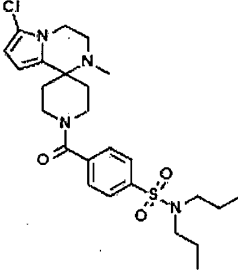
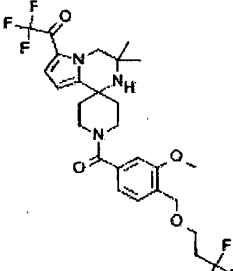
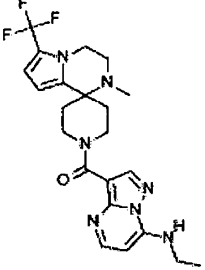
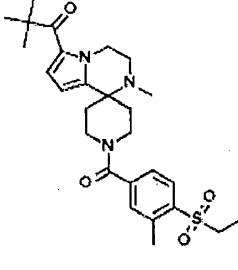
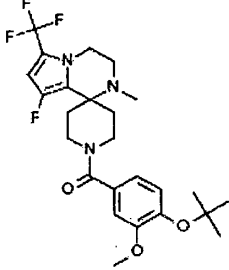
403	404	405
406	407	408
409	410	411
412	413	414
415	416	417

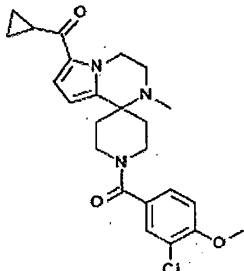
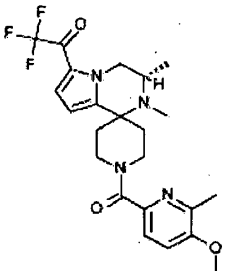
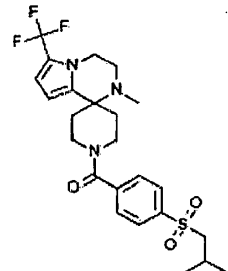
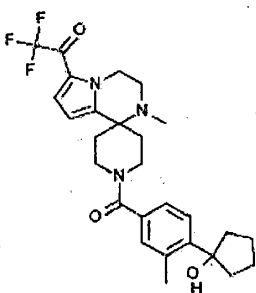
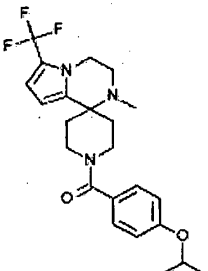
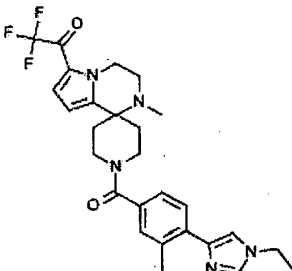
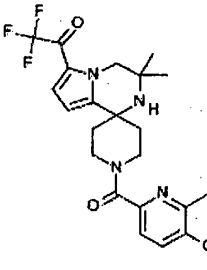
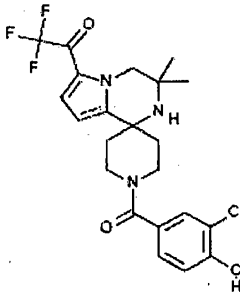
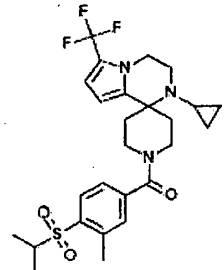
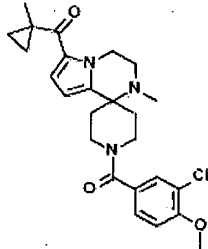
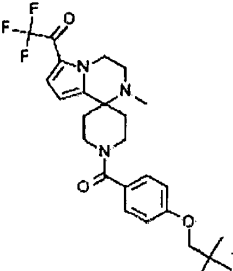
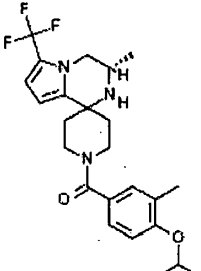
		
418	419	420
		
421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		

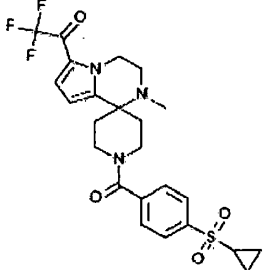
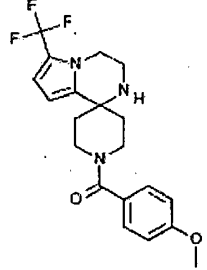
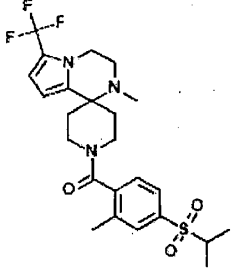
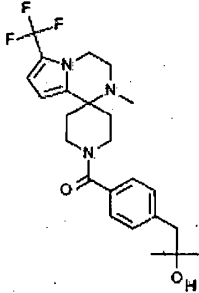
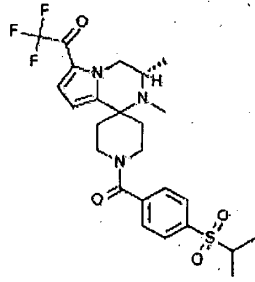
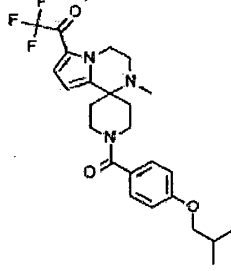
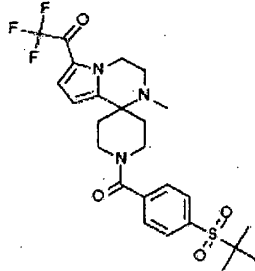
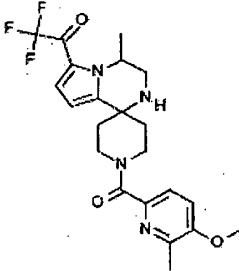
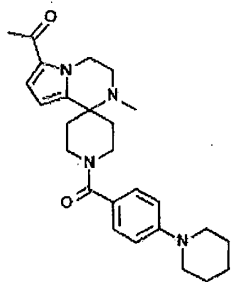
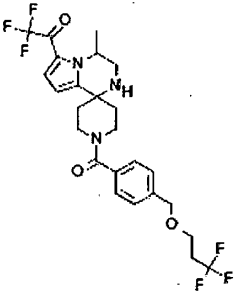
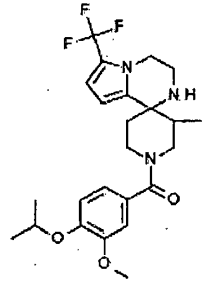
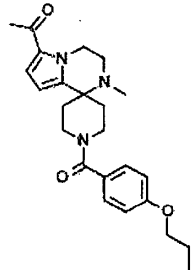
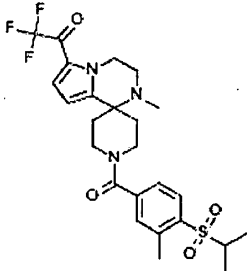
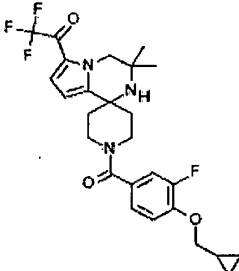
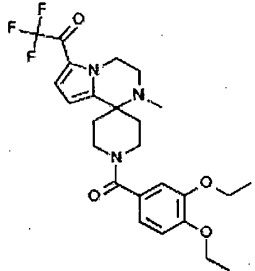
430	431	432
		
433	434	435
		
43b	437	438
		
439	440	441
		
442	443	444
		

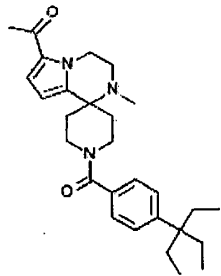
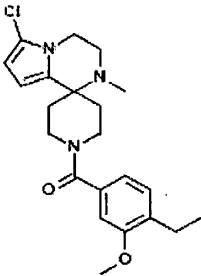
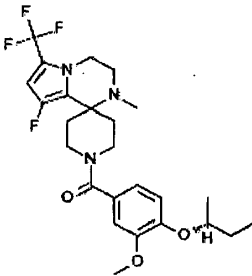
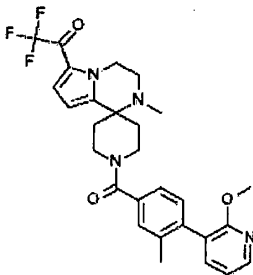
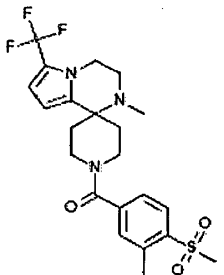
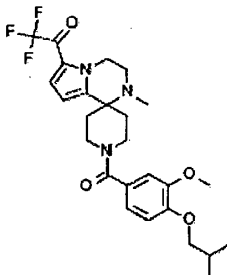
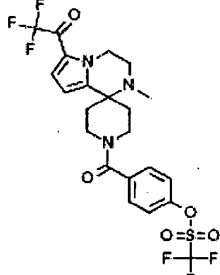
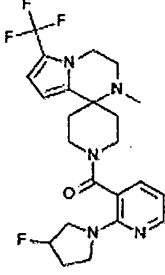
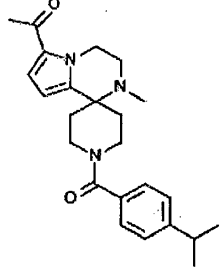
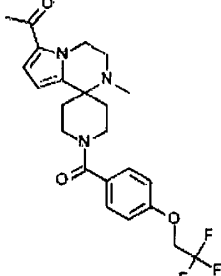
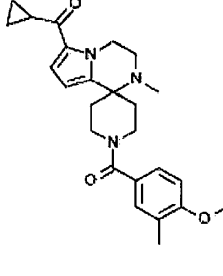
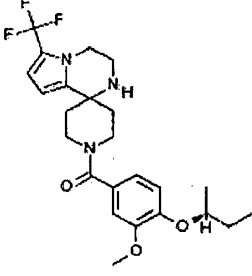
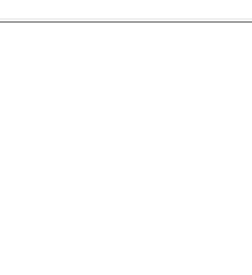
		
445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453
		
454	455	456
		

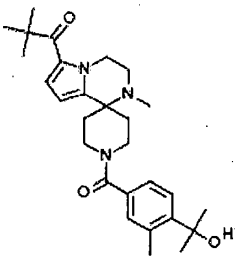
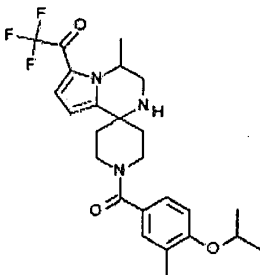
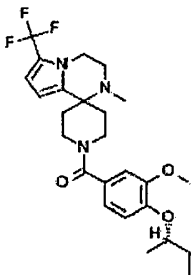
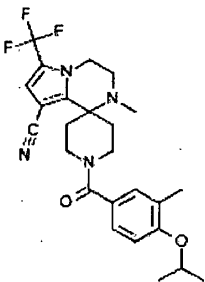
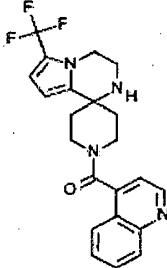
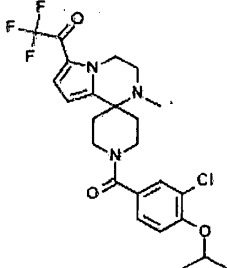
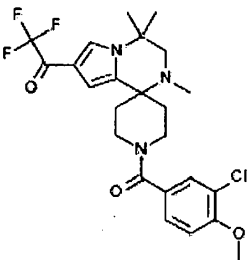
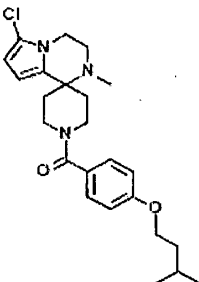
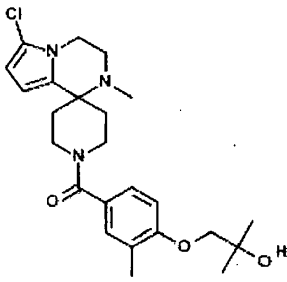
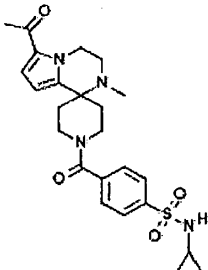
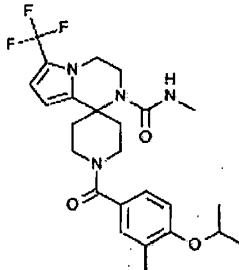
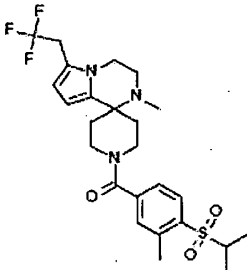
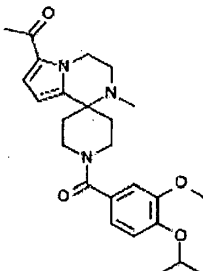
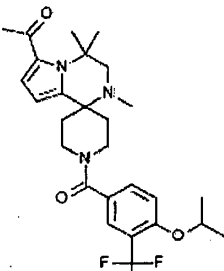
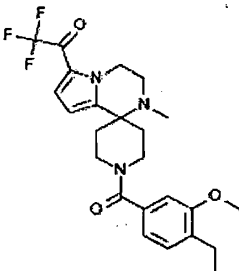
457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		
469	470	471
		

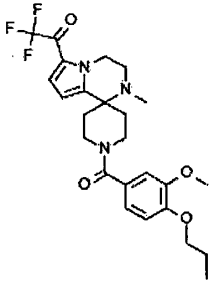
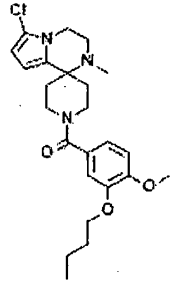
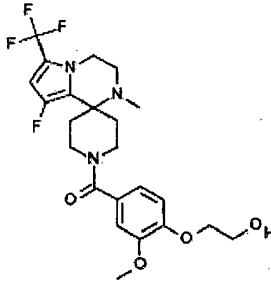
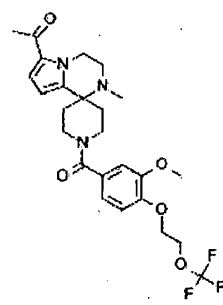
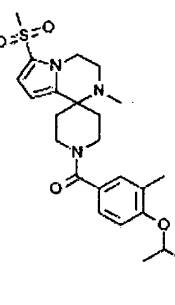
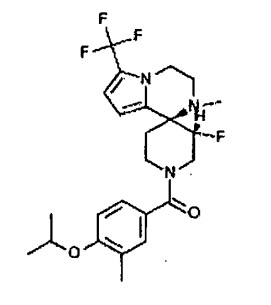
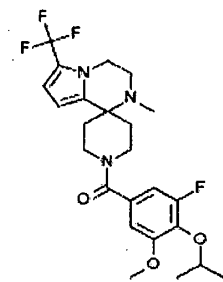
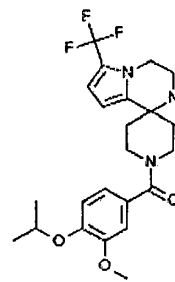
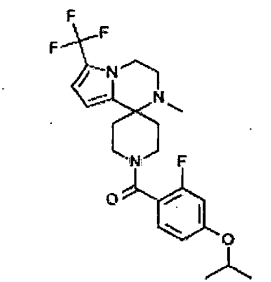
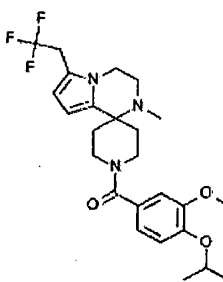
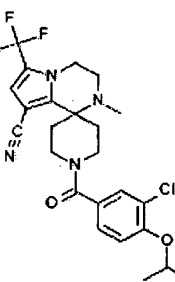
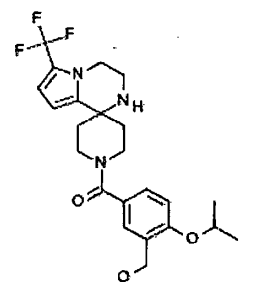
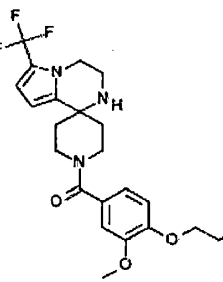
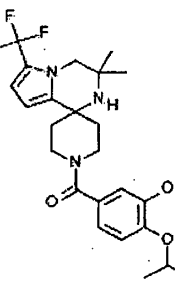
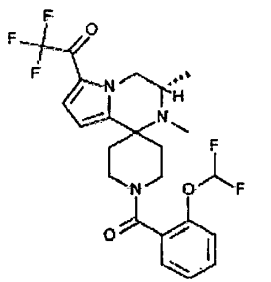
		
472	473	474
		
475	476	477
		
478	479	480
		
481	482	483
		

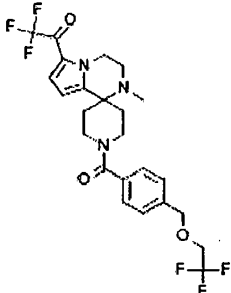
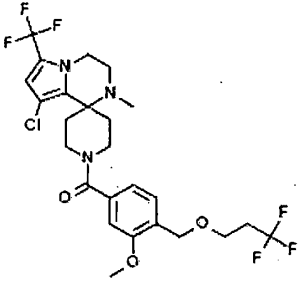
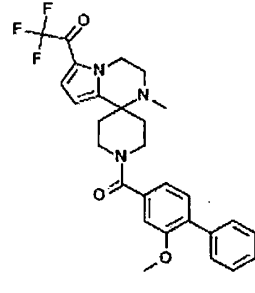
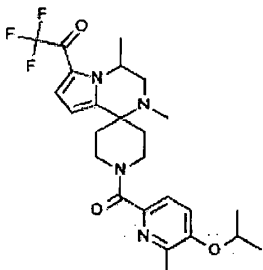
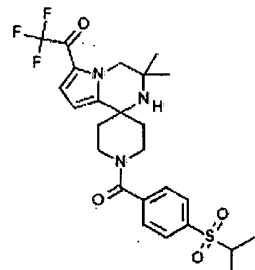
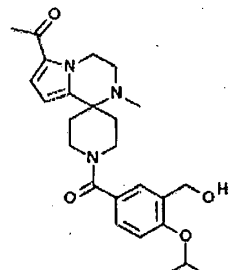
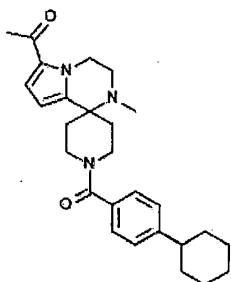
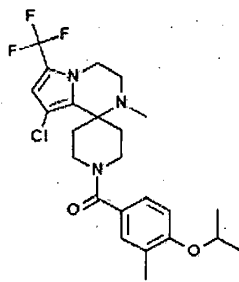
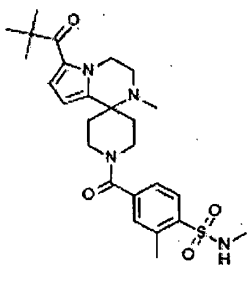
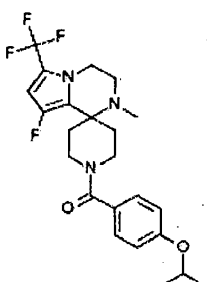
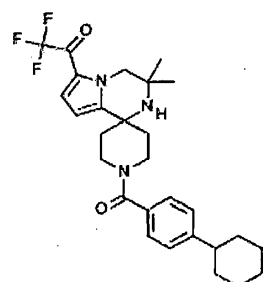
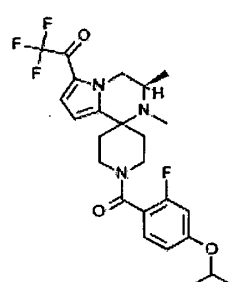
484	485	486
		
487	488	489
		
490	491	492
		
493	494	495
		
496	497	498

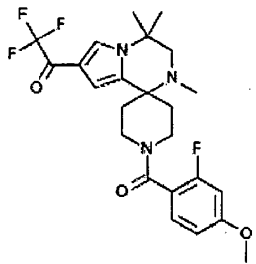
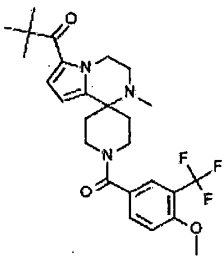
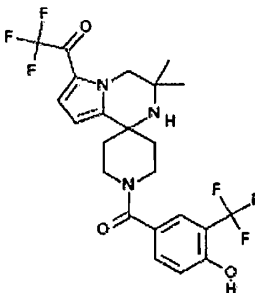
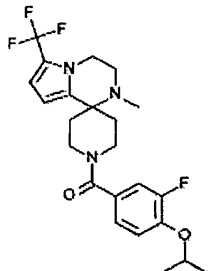
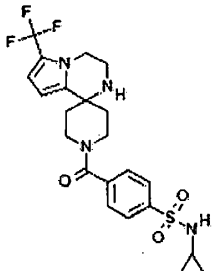
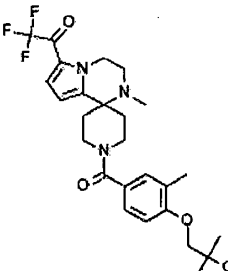
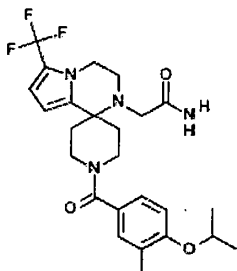
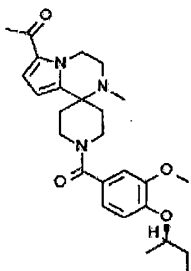
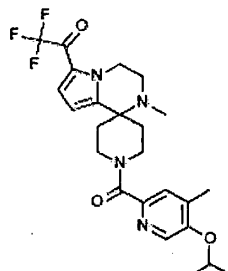
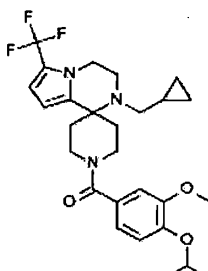
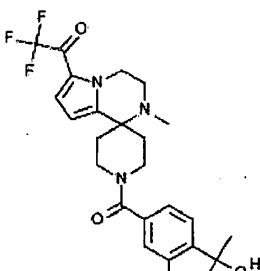
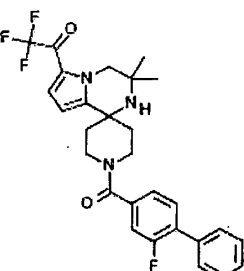
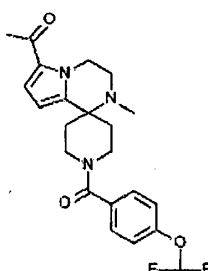
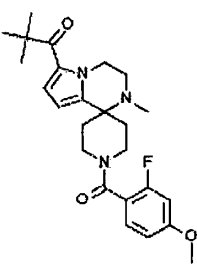
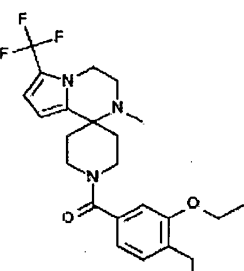
		
499	500	501
		
502	503	504
		
505	506	507
		
508	509	510
		

511	512	513
		
514	515	516
		
517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525
		

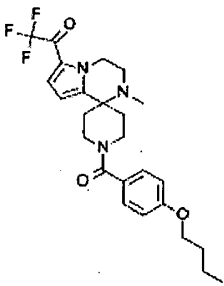
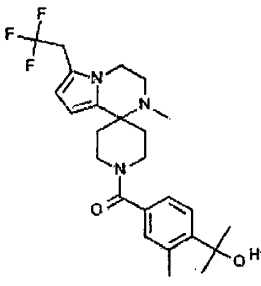
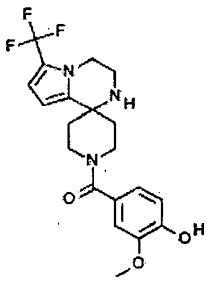
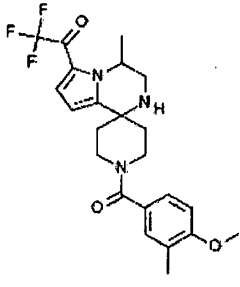
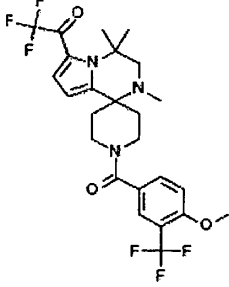
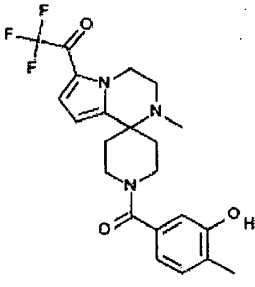
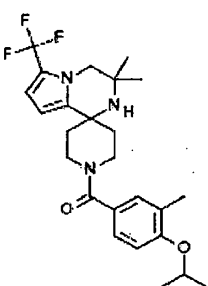
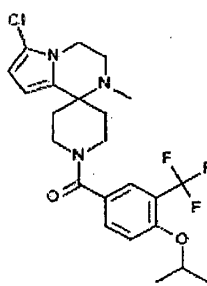
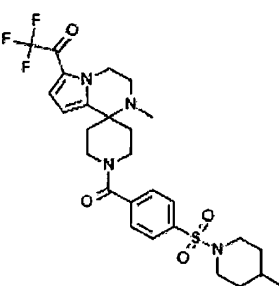
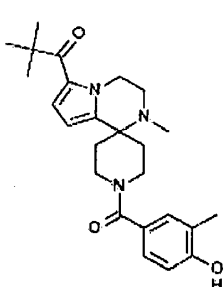
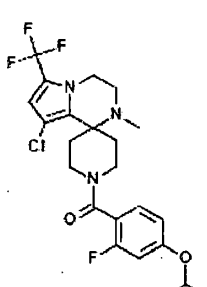
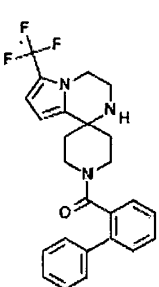
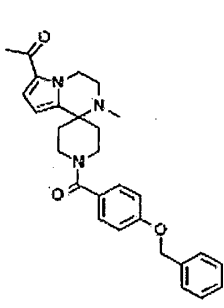
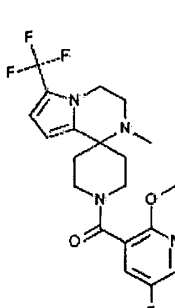
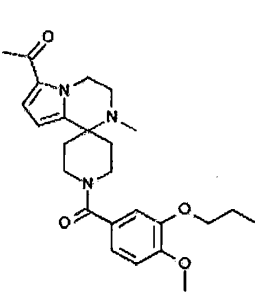
		
526	527	528
		
529	530	531
		
532	533	534
		
535	536	537
		
538	539	540

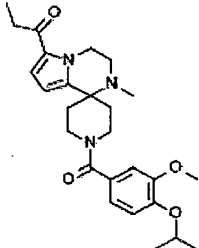
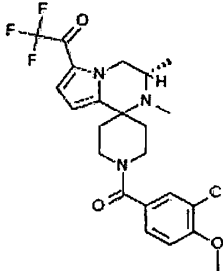
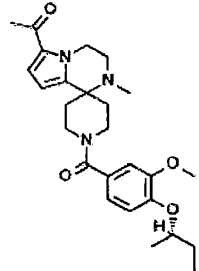
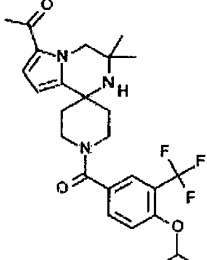
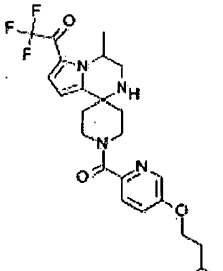
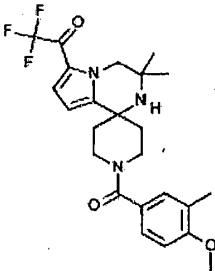
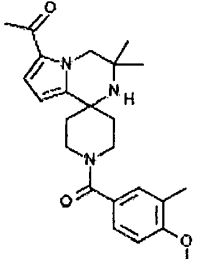
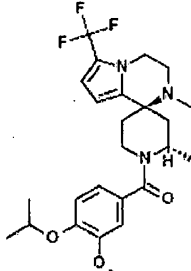
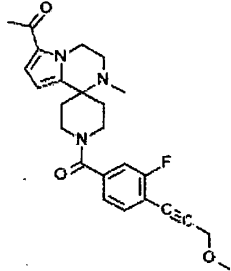
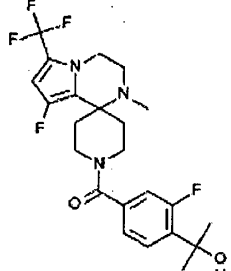
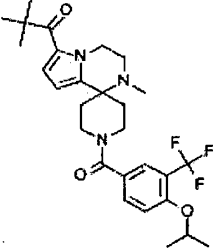
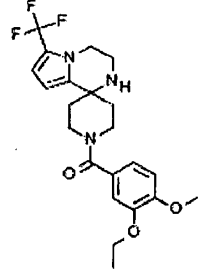
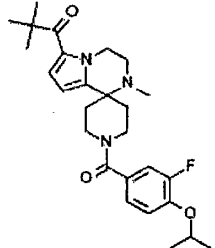
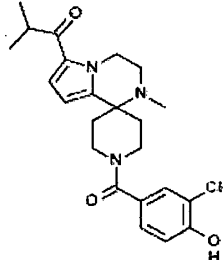
		
541	542	543
		
544	545	546
		
547	548	549
		
550	551	552
		

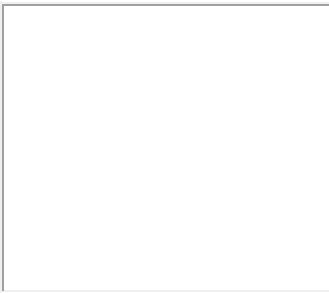
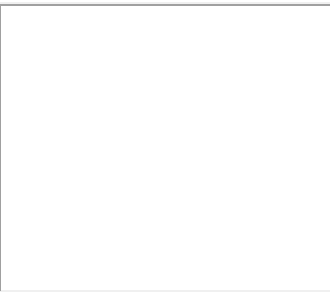
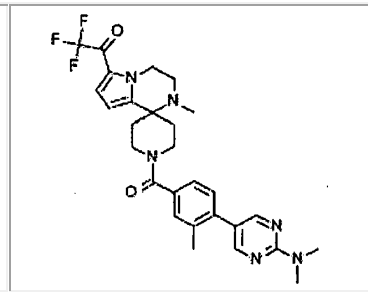
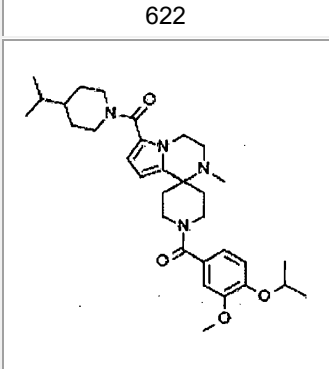
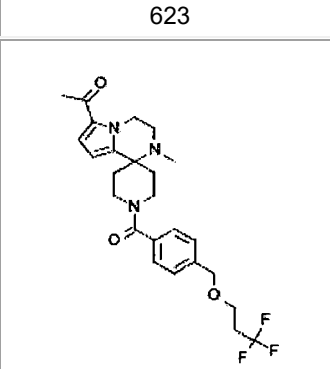
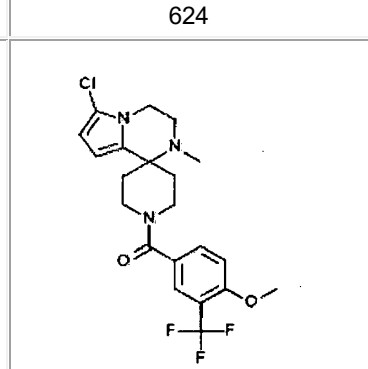
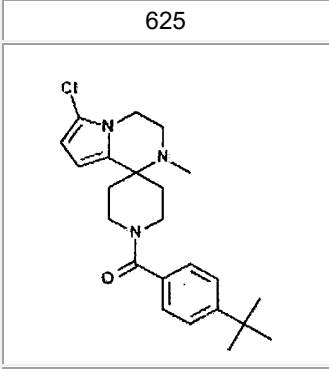
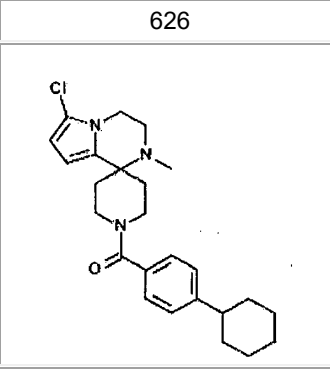
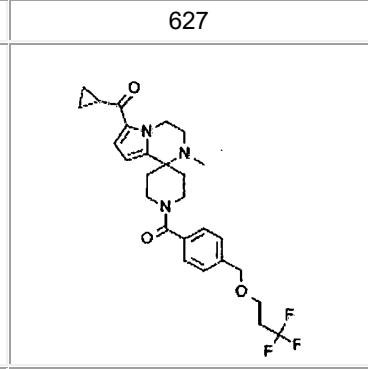
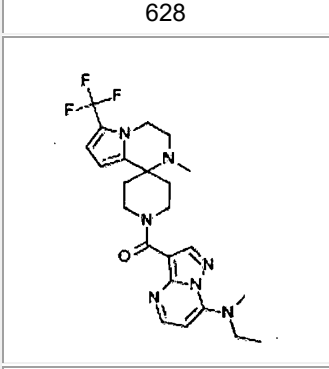
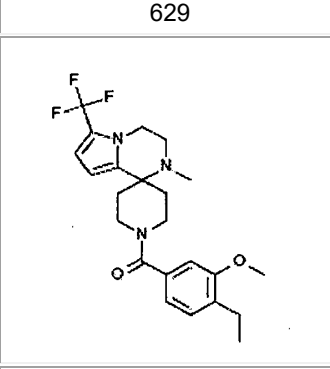
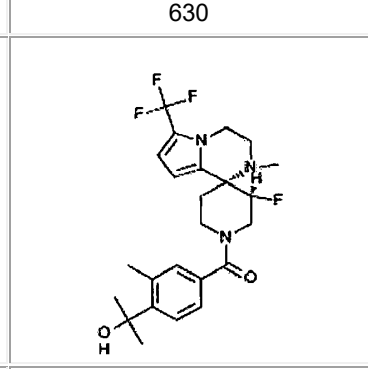
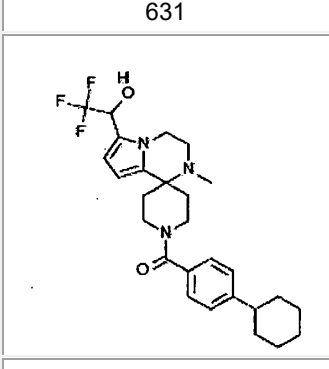
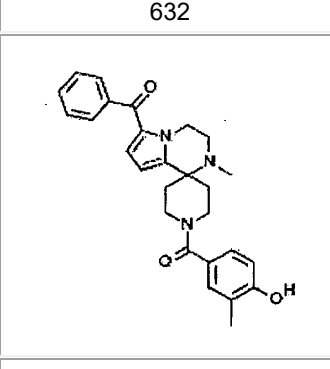
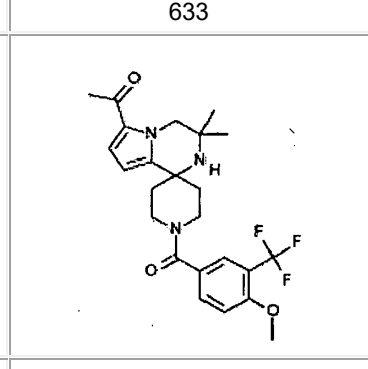
553	554	555
		
556	557	558
		
559	560	561
		
562	563	564
		
565	566	567

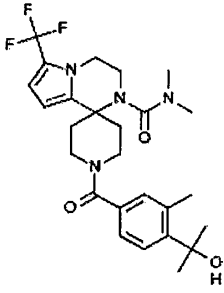
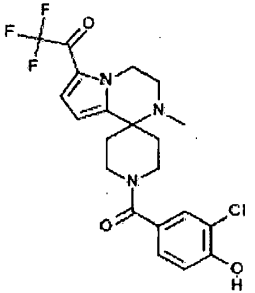
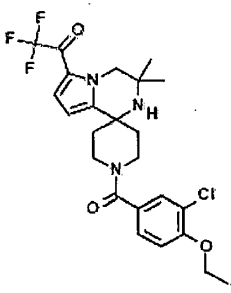
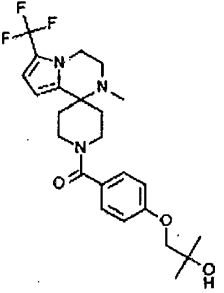
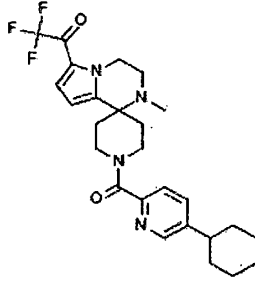
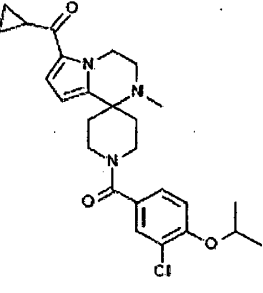
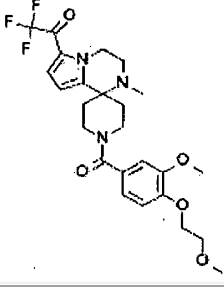
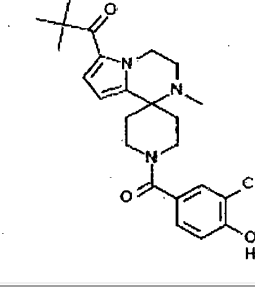
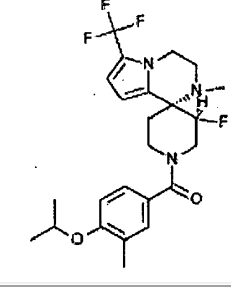
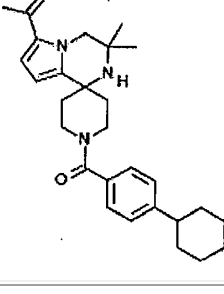
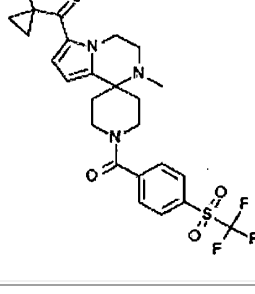
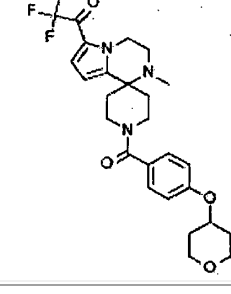
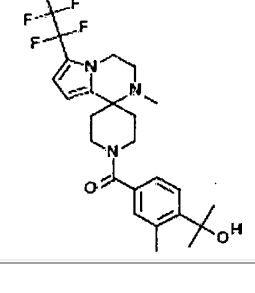
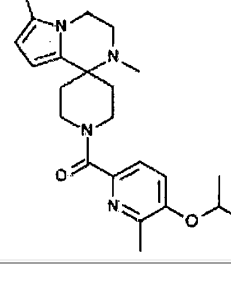
		
568	569	570
		
571	572	573
		
574	575	576
		
577	578	579
		

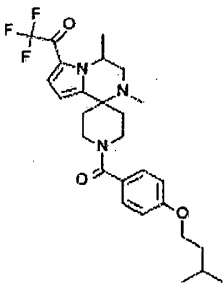
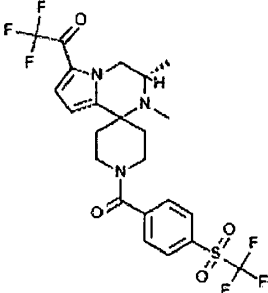
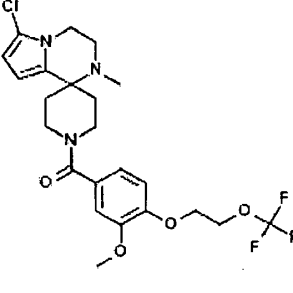
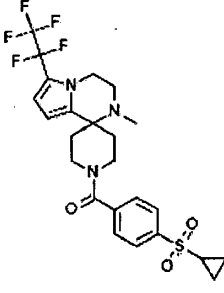
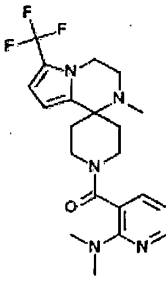
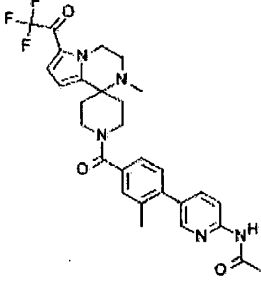
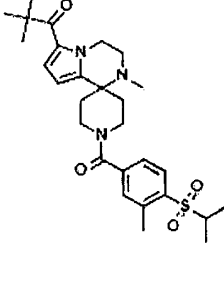
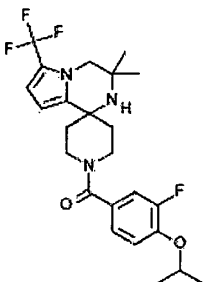
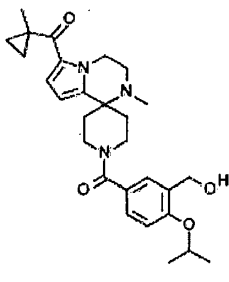
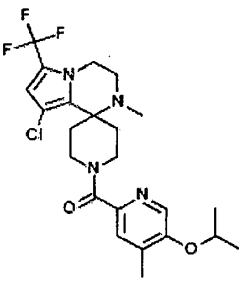
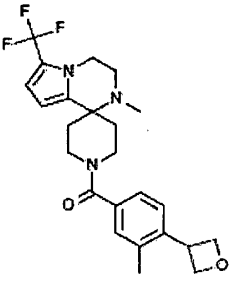
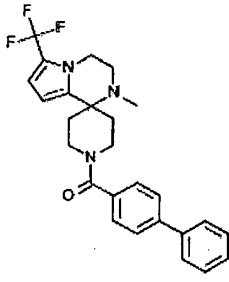
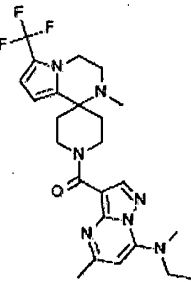
580	581	582
583	584	585
586	587	588
589	590	591
592	593	594

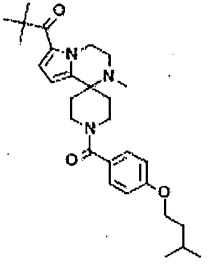
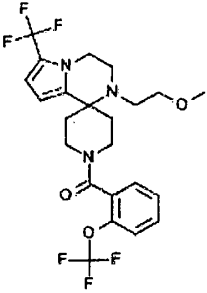
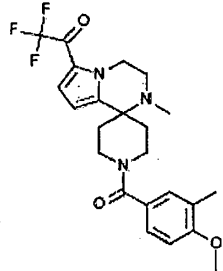
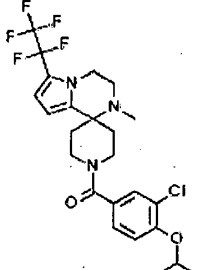
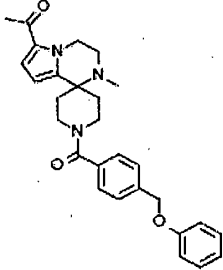
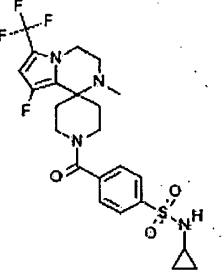
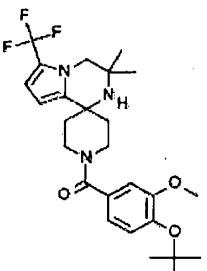
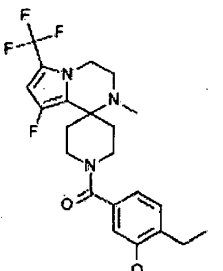
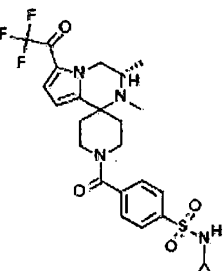
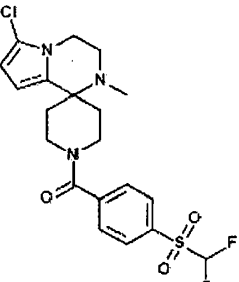
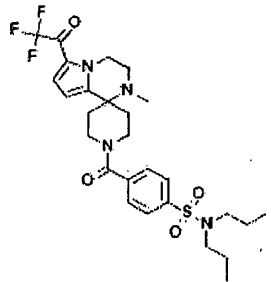
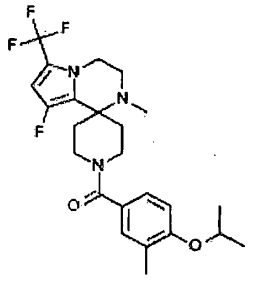
		
595	596	597
		
598	599	600
		
601	602	603
		
604	605	606
		

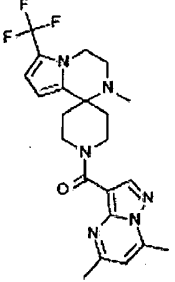
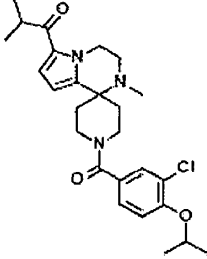
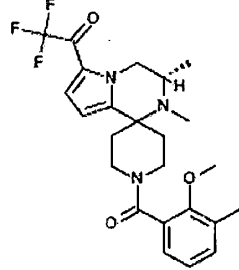
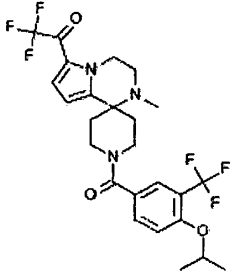
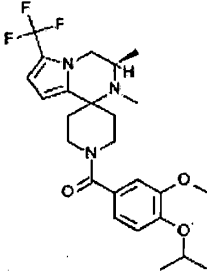
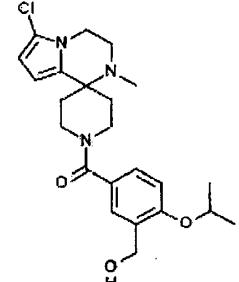
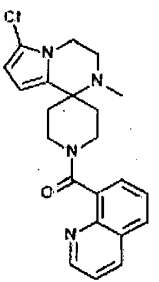
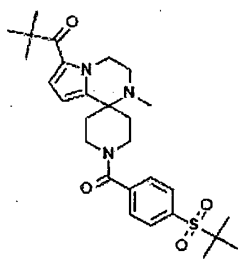
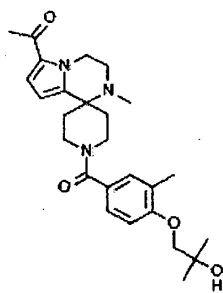
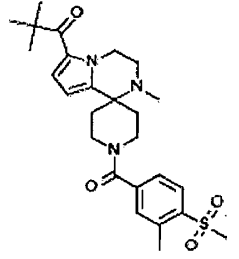
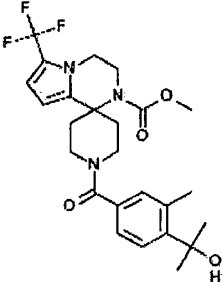
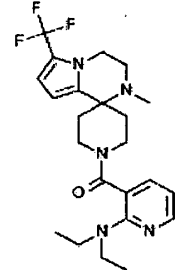
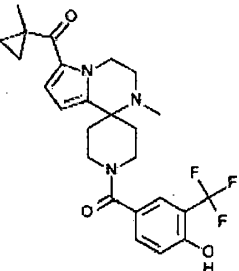
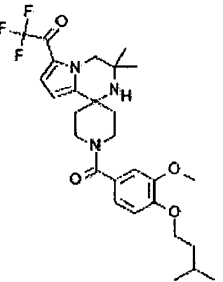
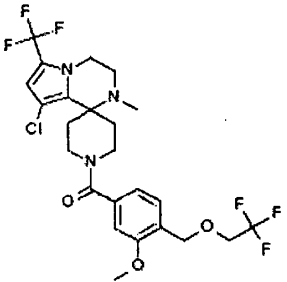
607	608	609
		
610	611	612
		
613	614	615
		
616	617	618
		
619	620	621
		

		
622	623	624
		
625	626	627
		
628	629	630
		
631	632	633
		
634	635	636

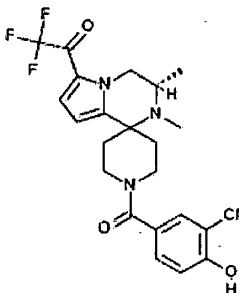
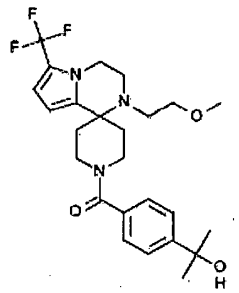
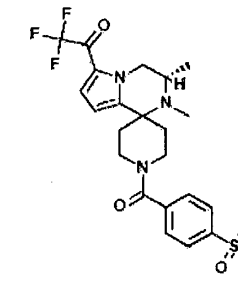
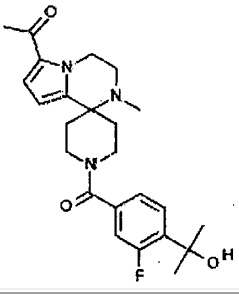
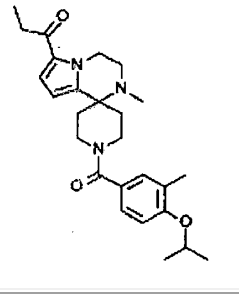
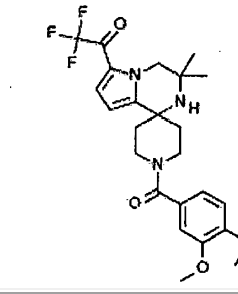
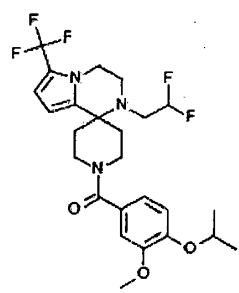
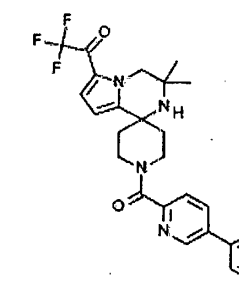
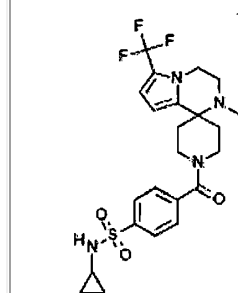
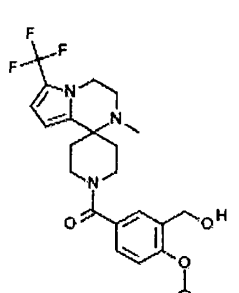
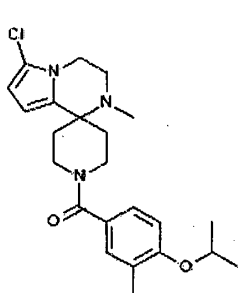
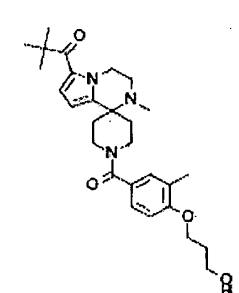
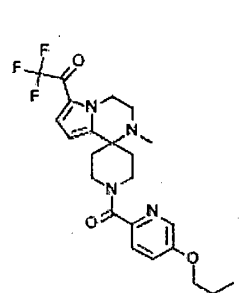
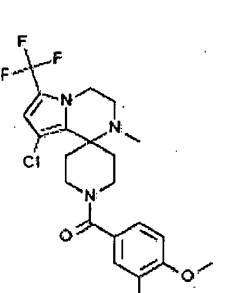
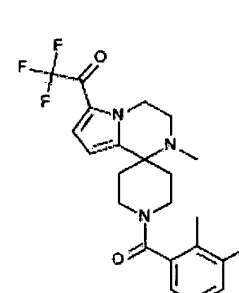
		
637	638	639
		
640	641	642
		
643	644	645
		
646	647	648
		

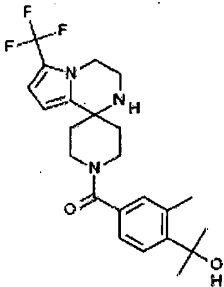
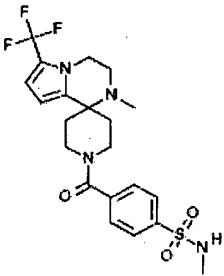
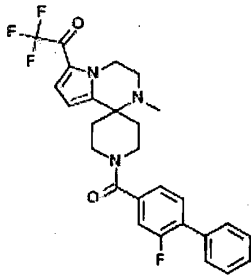
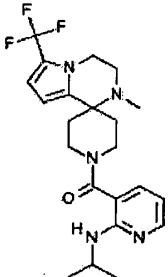
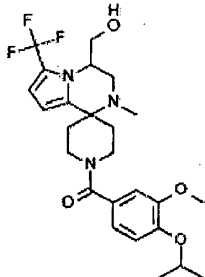
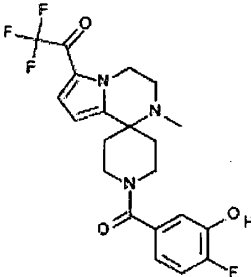
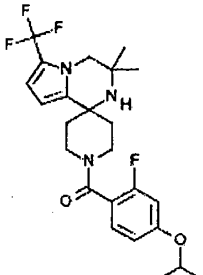
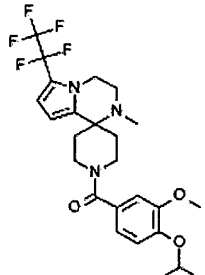
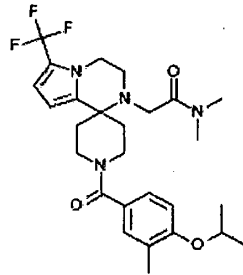
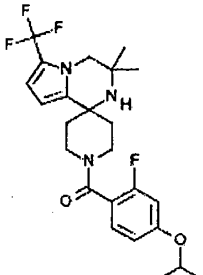
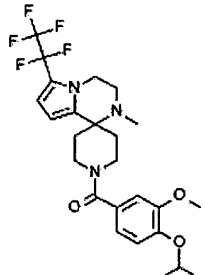
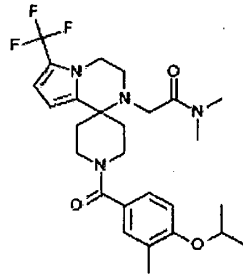
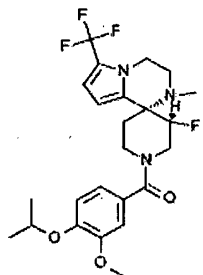
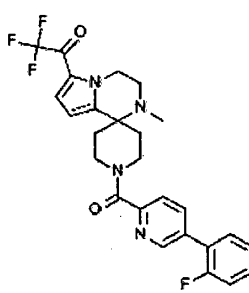
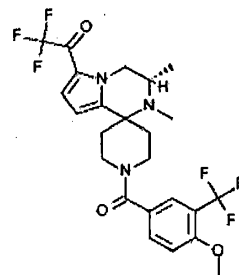
		
649	650	651
		
652	653	654
		
655	656	657
		
658	659	660
		

661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669
		
670	671	672
		
673	674	675
		

		
676	677	678
		
679	680	681
		
682	683	684
		
685	686	687
		

688	689	690
691	692	693
694	695	696
697	698	699
700	701	702

		
703	704	705
		
706	707	708
		
709	710	711
		
712	713	714
		

715	716	717
		
718	719	720
		
721	722	723
		
724	725	726
		
727	728	729
		

730	731	732
733	734	735
736	737	738
739	740	741
742	743	744

742	743	744
745	746	747
748	749	750
751	752	

En otro aspecto, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

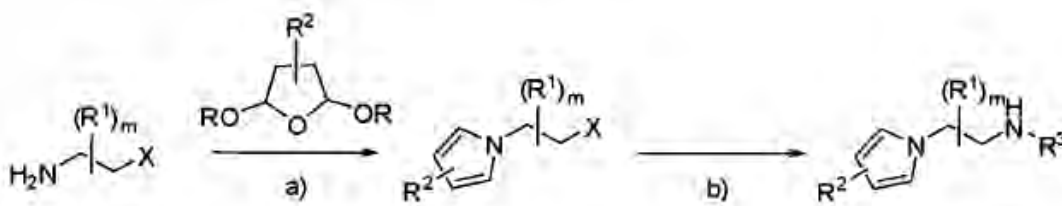
- 5 En otro aspecto, la invención caracteriza un compuesto o composición para uso en un método de inhibición de un canal de ion sodio regulado por voltaje en:
- un paciente; o
 - una muestra biológica;
- 10 que comprende administrar al paciente, o poner en contacto la muestra biológica con el compuesto o composición de la invención. En otra realización, el canal de ion sodio regulado por voltaje es NaV 1.7.

En otro aspecto, la invención caracteriza un compuesto o composición para uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un individuo del dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, dolor de cáncer, ictus, isquemia cerebral, lesión traumática cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención.

En otra realización, el compuesto o composición para uso en un método se utiliza para tratamiento o disminución de la gravedad del dolor por cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno, artritis reumatoide, osteoartritis, estenosis espinal, dolor neuropático en la parte baja de la espalda; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal, pancreático, dolor IBS, dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión, con inclusión de dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada con HIV; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias, lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía; dolor central, dolor por lesión de la médula espinal; dolor post-ictus; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor post-operatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones; dolor mecánico en la parte baja de la espalda; dolor de cuello, tendinitis; dolor por lesión/ejercicio; dolor visceral agudo, dolor abdominal, pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico; dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor de cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor de incisión cesárea; dolor agudo por inflamación, quemaduras y traumatismo; dolor agudo intermitente, endometriosis; dolor agudo por herpes zóster, anemia de células falciformes; pancreatitis aguda, dolor irruptivo, dolor orofacial con inclusión de dolor de sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; movimientos involuntarios dolorosos de piernas y dedos de los pies; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia; dolor de enfermedad de Fabry; dolor de vejiga y urogenital, con inclusión de incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II; dolor generalizado, dolor paroxístico extremado; pruritis, tinnitus, o dolor inducido por angina.

Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente utilizando los métodos que siguen. A continuación se ilustran en los Esquemas 1 a 4 métodos para preparación de los compuestos de la invención.

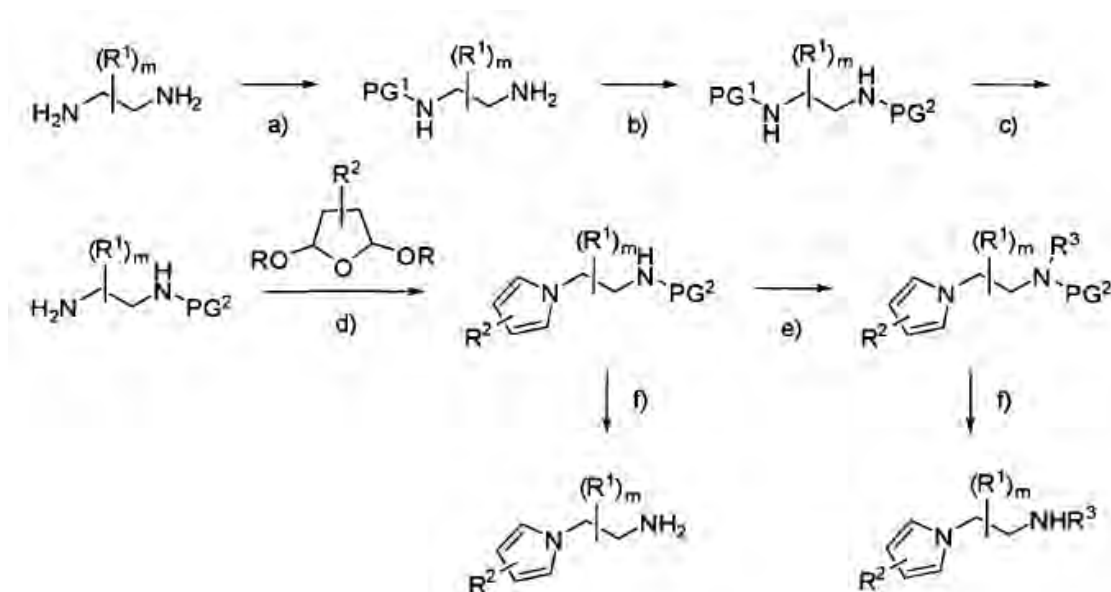
Esquema 1



X = grupo lábil o NH_2 ; R^3 = alquilo.

a) H^+ : ácido prótico tal como ácido acético o ácido para-tolueno-sulfónico, NaOAc; b) H_2NR^3 , disolvente (ejemplo: EtOH o CH_3CN).

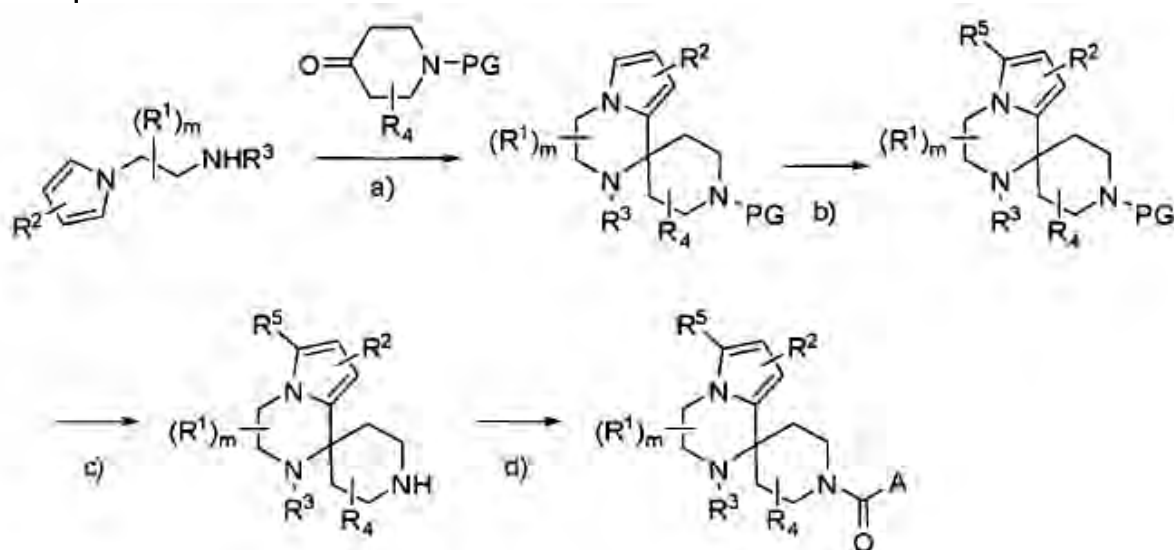
Esquema 2



PG¹ = grupo protector lábil en medio ácido (ejemplo: Boc); PG² = grupo protector estable a los ácidos (ejemplos: cbz, bencilo); R³ = alquilo.

- 5 a) PG¹ = Boc; Boc₂O, base (ej.: Et₃N), disolvente (ej.: THF); b) PG² = cbz; 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de bencilo, base (ej.: Et₃N), (ej.: THF); c) PG¹ = Boc; H⁺ (ej.: HCl o TFA), disolvente (ej.: iPrOH, EtOH, CH₃CN o CH₂Cl₂); d) H⁺: ácido prótico tal como ácido acético o ácido para-tolueno-sulfónico, NaOAc; e) R³-X, base (ej.: NaH o K₂CO₃), disolvente (ej.: DMF, THF o CH₃CN); f) PG² = cbz; Pd/C, H₂, disolvente (ej.: iPrOH, EtOH o CH₃CN).

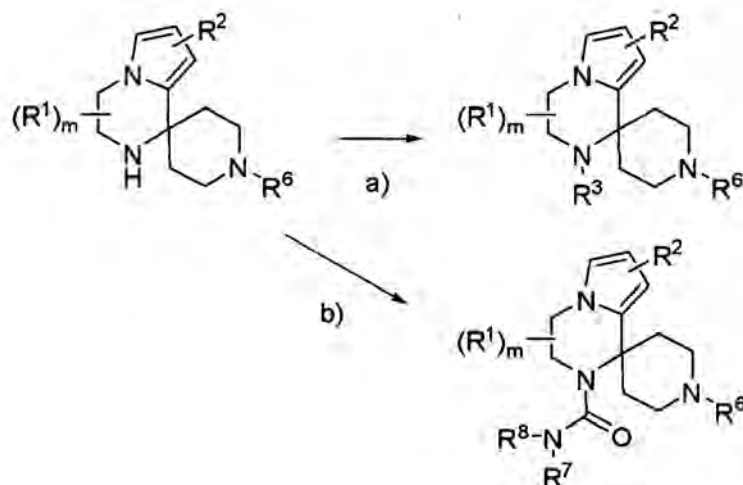
Esquema 3



PG = grupo protector tal como Boc, bencilo, cbz; R³ = H o alquilo.

- 15 a) cat. H⁺: ácido prótico tal como ácido trifluoroacético, ácido para-toluenosulfónico o ácido dicloroacético, disolvente (ej.: EtOH); b) R⁵ = CF₃, trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)-5H-dibenzo[b,d]tiofenio, base (ej.: K₂CO₃), disolvente (ej.: CH₃CN) o R⁵ = haloalquilo; yoduro de haloalquilo (ej.: CF₃I, CF₃CH₂I, o CF₃CF₂I), FeSO₄·6H₂O, H₂O₂, disolvente (ej.: DMSO); R⁵ = CN, isocianato de clorosulfonilo, disolvente (ej.: THF o DMF); R⁵ = Cl, CF₃SO₂Cl, disolvente (ej.: CH₂Cl₂); R⁵ = R⁶C(O), agente de acilación (ej.: R⁶C(O)₂O, R⁶C(O)Cl), base (ej.: piridina, Et₃N, o DBN), disolvente (ej.: CH₂Cl₂, DCE, o THF) o i) NBS, CH₂Cl₂; ii) CH₃(CH₂)_nOCH=CHR⁷, catalizador (ej.: Pd₂dba₃·CHCl₃), disolvente (ej.: dioxano); c) PG = Boc, H⁺ (ej.: HCl o TFA), disolvente (ej.: iPrOH, EtOH, CH₃CN o CH₂Cl₂); PG = cbz; Pd/C, H₂, disolvente (ej.: iPrOH, EtOH o CH₃CN); d) A-CO₂H; agente de acoplamiento (ej.: HATU o EDCI), base (ej.: Et₃N o iPr₂NEt), disolvente (ej.: DMF, CH₃CN o CH₂Cl₂); o A-C(O)-Cl, NaOH, disolvente (ej.: agua y MTBE).

Esquema 4



R^3 = acilo; R^6 = PG o $C(O)A$; R^7 = alquilo.

a) R^3-X (X= grupo lábil; ej.: halo, OTs), base (ej.: K_2CO_3 , Et_3N o piridina), disolvente (ej.: DMF, THF, ACN, CH_2Cl_2 o piridina); b) $R^8 = H$; R^7-N-CO , base (ej.: Et_3N), disolvente (ej.: THF) o $ClC(O)NR^7R^8$, base (ej.: piridina).

Usos, Formulación y Administración

Composición farmacéuticamente aceptable

Como se ha expuesto anteriormente, la invención proporciona compuestos que son inhibidores de canales iónicos de sodio regulados por voltaje y por tanto los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones que incluyen, pero sin carácter limitante, dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, e incontinencia. Conforme a ello, en otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en esta memoria, y comprenden opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Se apreciará también que algunos de los compuestos de la invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o en caso apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Conforme a la invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin carácter limitante, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que, por administración a un individuo que se encuentra en necesidad de ello es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe por lo demás en esta memoria, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se utiliza en esta memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance de un criterio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y análoga, y son compatibles con una reacción beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal de un éster no tóxica de un compuesto de esta invención que, por administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo del mismo inhibitoriamente activo. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "metabolito o residuo del mismo inhibitoriamente activo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de un canal iónico de sodio regulado por voltaje.

Sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácidos sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico, o por utilización de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato,

fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y análogas. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(C_{1-4} \text{alquilo})_4$. Esta invención contempla también la cuaternización de cualesquiera grupos que contengan nitrógeno básico de los compuestos descritos en esta memoria. Por dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o Dispersables en agua o aceite. Sales representativas de metal alcalino o alcalinotérreo incluyen las de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y análogas. Sales farmacéuticamente activas adicionales incluyen, en caso apropiado, cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando iones de carga opuesta tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

Como se ha descrito arriba, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se utiliza en esta memoria, incluye cualquiera y la totalidad de disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de Dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglomerantes sólidos, lubricantes y análogos, que sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 16ª, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) da a conocer diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio portador convencional que sea incompatible con los compuestos de la invención, por ej.: por producción de cualquier efecto biológico indeseable o que interaccione de otro modo de manera deletérea con cualquier o cualesquiera otro u otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin carácter limitante, cambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mixturas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, hidrogeno-fosfato disódico, hidrogeno-fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa, y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de parata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto pulverizado; malta, gelatina; talco; y excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes también en la composición, conforme al criterio del formulador.

Usos de los Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

En otro aspecto adicional, se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, o dolor de cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un individuo que se encuentra en necesidad de ello.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad de ictus, isquemia cerebral, lesión traumática cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un individuo que se encuentra en necesidad de ello.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un individuo que se encuentra en necesidad de ello. En ciertas otras realizaciones, se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor radicular, ciática, dolor de la parte inferior de la

espalda, dolor de cabeza, o dolor de cuello que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable a un individuo que se encuentra en necesidad de ello. En otras realizaciones adicionales, se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor severo o intratable, dolor agudo, dolor postquirúrgico, dolor de espalda, tinnitus, o dolor de cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un individuo que se encuentra en necesidad de ello.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor de cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis, estenosis espinal, dolor neuropático en la parte baja de la espalda; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, con inclusión de dolor abdominal, dolor pancreático, dolor IBS, dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión, con inclusión de dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, con inclusión de neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada con HIV; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias, lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía; dolor central, dolor por lesión de la médula espinal; dolor post-ictus; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor post-operatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones; dolor mecánico en la parte baja de la espalda; dolor de cuello, tendinitis; dolor por lesión/ejercicio; dolor visceral agudo, con inclusión de dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias, etc; dolor torácico, con inclusión de dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor de cólico renal, dolor obstétrico agudo, con inclusión de dolor de parto; dolor de incisión cesárea; dolor agudo por inflamación, quemaduras y traumatismo; dolor agudo intermitente, con inclusión de endometriosis; dolor agudo por herpes zóster, anemia de células falciformes; pancreatitis aguda, dolor irruptivo, dolor orofacial con inclusión de dolor de sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; movimientos involuntarios dolorosos de piernas y dedos de los pies; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia; dolor de enfermedad de Fabry; dolor de vejiga y urogenital, con inclusión de incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); o prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II; dolor inducido por angina, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un individuo que se encuentra en necesidad de ello.

En ciertas realizaciones de la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratamiento o disminución de la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, tinnitus o dolor de cáncer

Los compuestos y composiciones, conforme al método de la invención, se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para el tratamiento o disminución de la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, tinnitus o dolor de cáncer. La cantidad exacta requerida variará de un individuo a otro, dependiendo de la especie, edad, y estado general del individuo, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, etcétera. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidades de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se utiliza en esta memoria se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiada para el individuo a tratar. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico encargado del tratamiento dentro del alcance de un criterio médico sano. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier individuo u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno de que se trate y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del individuo; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores análogos bien conocidos en las técnicas médicas. El término "individuo" o "paciente", como se utiliza en esta memoria, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y muy preferiblemente un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vías oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como polvos,

ungüentos, o gotas), bucal, como pulverización oral o nasal, o análogas, dependiendo de la gravedad de la infección de que se trate. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y con preferencia desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del individuo por día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado.

Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin carácter limitante, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuate, maíz, germen de trigo, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mixturas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden formularse conforme a la técnica conocida utilizando agentes Dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo no irritante con inclusión de mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o Dispersarse en agua estéril u otro medio estéril inyectable antes de su utilización.

Con objeto de prolongar el efecto de un compuesto de la invención, es deseable a menudo ralentizar la absorción del compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede realizarse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con solubilidad deficiente en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño cristalino y la forma del cristal. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrada se realiza por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo aceitoso. Formas inyectables de depósito se fabrican por formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la ratio de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Formulaciones inyectables de depósito se preparan también por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar por mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que son sólidos a la temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico i/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglomerantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o mandioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, y mixturas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tampón.

Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular alto, y análogos. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien

conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Aquéllas pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden tener también una composición tal que liberen el o los ingredientes activos sólo, o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden utilizarse incluyen sustancias polímeras y ceras. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular alto y análogos.

Los compuestos activos pueden encontrarse también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado arriba. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores del desmoldeo y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como es la práctica normal de fabricación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampón. Las mismas pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden tener también una composición tal que las mismas liberen el o los ingredientes activos sólo, o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden utilizarse incluyen sustancias polímeras y ceras.

Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención se contemplan también formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas para los ojos. Adicionalmente, la invención contempla el uso de membranas transdérmicas, que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan por disolución o dispensación del compuesto en el medio apropiado. Pueden utilizarse también mejoradores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o por Dispersión del compuesto en una matriz o gel de polímero.

Como se describe generalmente arriba, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de canales iónicos de sodio regulados por voltaje. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, o NaV1.9, y por tanto, sin desear quedar ligados por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en la que la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, o -NaV1.9 está implicada en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, o NaV1.9 está implicada en la enfermedad, afección, o trastorno particular, dicha enfermedad, afección o trastorno puede designarse también como una "enfermedad, afección, o trastorno mediado por NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9". De acuerdo con ello, en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición para uso en un método para tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno en el que la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 está implicada en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 puede ensayarse conforme a métodos descritos generalmente en los Ejemplos de esta memoria, o conforme a métodos Disponibles para una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

En ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de NaV 1.7 i/o NaV 1.8.

Se apreciará también que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o subsiguientemente a, uno o más agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados de otro tipo. La combinación particular de terapias (tratamientos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos i/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. Se apreciará también que las terapias deseadas pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de inventiva puede administrarse simultáneamente con otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o aquéllos pueden alcanzar efectos diferentes (v.g. el control de cualesquiera efectos adversos). Como se utiliza en esta memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección a tratar". Por

ejemplo, agentes terapéuticos adicionales ilustrativos incluyen, pero sin carácter limitante: analgésicos no opioides (índoles tales como Etodolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetín; naftilalcanonas tales como Nabumetona; oxicams tales como Piroxicam; derivados de para-aminofenol, tales como Acetaminofén; ácidos propiónicos tales como Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Quetoprofeno, Naproxeno, Naproxeno-sodio, Oxaprozina; salicilatos tales como Aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, Diflunisal; fenamatos tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles tales como Fenilbutazona); o agonistas opioides (narcóticos) (tales como Codeína, Fentanil, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Oxidodona, Oximorfona, Propoxifeno, Buprenorfina, Butorfanol, Dezocina, Nalbufina, y Pentazocina). Adicionalmente, pueden utilizarse métodos analgésicos no farmacológicos en asociación con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse también métodos anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicos (neurólisis de caminos del CNS), neuroestimulantes (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisiátricos (terapia física, dispositivos ortóticos, diatermia), o psicológicos (métodos cognitivos-hipnosis, biorretroalimentación, o métodos conductuales). Agentes o métodos terapéuticos adicionales apropiados se describen generalmente en The Merck Manual, Edición 17ª, Ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, y en el sitio de Internet de la Food and Drug Administration, www.fda.gov.

En otra realización, agentes terapéuticos adicionales apropiados se seleccionan de los siguientes:

- (1) un analgésico opioide, v.g. morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxidodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- (2) un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), v.g. aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- (3) un sedante de barbiturato, v.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- (4) una benzodiazepina que tiene acción sedante, v.g. clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- (5) un antagonista H₁ que tiene acción sedante, v.g. difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- (6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- (7) un relajante de la musculatura esquelética, v.g. baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- (8) un antagonista de los receptores de NMDA, v.g. dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorfiDex(R), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel con inclusión de un antagonista de NR2B, v.g. ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- (9) un alfa-adrenérgico, v.g. doxazosina, tamsulosín, clonidina, guanacia, dexmetatomidina, modafinil, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1, 2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- (10) un antidepresivo tricíclico, v.g. desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (11) un anticonvulsivo, v.g. carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- (12) un antagonista (NK) de las taquiquininas, particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, v.g. ([alfa]R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona(TAK-637), 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- (13) un antagonista muscarínico, v.g. oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo de COX-2, v.g. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- (15) un analgésico de alquitran de hulla, en particular paracetamol;
- (16) un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion(R) o sarizotán;
- (17) un agonista (v.g. resinferatoxina) o antagonista (v.g. capsazepina) del receptor vanilloide;
- (18) a beta-adrenérgico tal como propranolol;
- (19) a anestésico local tal como mexiletina;
- (20) a corticosteroide tal como dexametasona;
- (21) a agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- (22) un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinametanol (MDN- 100907);
- (23) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronidina (TC- 1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;

(24) Tramadol®;

(25) un inhibidor PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;

(26) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1[alfa],3[alfa],5[alfa])(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-etilamina, (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclo-pentil)-acético, (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;

(27) un cannabinoide;

(28) un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1 (mGluR1);

(29) un inhibidor de la reabsorción de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;

(30) un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan(R)), especialmente un inhibidor selectivo de la reabsorción de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

(31) un inhibidor de la reabsorción dual de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;

(32) un inhibidor inducible de la sintasa de óxido nítrico (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-N-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-N-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-N-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butiltio-S-cloro-S-piridinacarbonitrilo; 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butiltio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butiltio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butiltio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-cloro-bencil-amino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;

(33) un inhibidor de las acetilcolinesterasas tal como donepezil;

(34) un antagonista de la prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como 7V-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino]-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(15)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;

(35) un antagonista del leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentano carboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,

(36) un inhibidor de las 5-lipoxigenasas, tal como zileutón, 6-[[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);

(37) un bloqueador de canales de sodio, tal como lidocaína;

(38) un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón; y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda dicho agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en esta memoria estará comprendida entre aproximadamente 50% y 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incorporarse también en composiciones para recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. De acuerdo con ello, la invención incluye, en otro aspecto, una composición para recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la invención como se describe generalmente arriba, y en clases y subclases en esta memoria, y un portador adecuado para aplicación de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe generalmente arriba, y en clases y subclases en esta memoria, y un portador adecuado para aplicación de dicho dispositivo implantable. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables aplicados como recubrimiento se describen en las Patentes U.S. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son

típicamente materiales polímeros biocompatibles tales como un polímero de hidrogel; polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo, y mixturas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar recubiertos opcionalmente además por una capa final adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

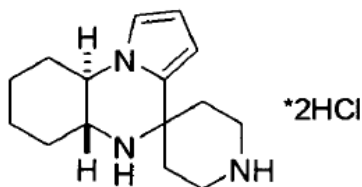
La aplicación se refiere también a métodos de inhibición de la actividad de una o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV 1. 5, NaV1.6, NaV 1. 7, NaV 1. 8, o NaV1.9, en una muestra biológica o un individuo, método que comprende administrar al individuo, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se utiliza en esta memoria, incluye, sin limitación, cultivo de células o extractos de las mismas; material procedente de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de una o más de la actividad de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, o NaV1.9, en una muestra biológica es útil para una diversidad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero sin carácter limitante, el estudio de canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de canales iónicos de sodio.

EJEMPLOS

Métodos Generales. Los espectros ^1H RMN (400 MHz) y ^{13}C RMN (100 MHz) se obtuvieron como soluciones en deuteroacetronitrilo (CD_3CN), cloroformo-d (CDCl_3) o dimetil-sulfóxido- D_6 (DMSO). Los espectros de masas (MS) se obtuvieron utilizando un sistema API EX LC/MS de Applied Biosystems equipado con una columna Phenomenex 50 x 4,60 mm luna-5 μ C18. El sistema de elución LC/MS era 1-99% o 10-99% de acetronitrilo en H_2O con 0,035% v/v de ácido trifluoroacético, 0,035% v/v de ácido fórmico, HCl 5 mM o formiato de amonio 5 mM utilizando un gradiente lineal de 3 ó 15 minutos y un caudal de 12 mL/minuto. La cromatografía en gel de sílice se realizó utilizando gel de sílice-60 con un tamaño de partícula de 230-400 mallas. Piridina, diclorometano (CH_2Cl_2), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), acetronitrilo (ACN), metanol (MeOH), y 1,4-dioxano eran de frascos Sure-Seal de Aldrich mantenidos bajo nitrógeno seco. Todas las reacciones se realizaron con agitación magnética a no ser que se indique otra cosa.

trans-5a',6',7',8',9',9a'-Hhexahidro-5'H-espiro[piperidina-4,4'-pirrolo[1,-a]quinoxalina] dihidrocloruro



Paso 1:

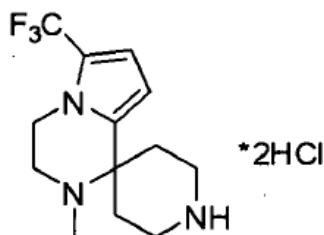
Se combinaron N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo (1,06 g, 4,93 mmol), acetato de sodio (1,70 g, 20,7 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (764 μl , 5,91 mmol) en ácido acético (10,6 ml). La mixtura de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mixtura de reacción se evaporó luego a sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad para dar un sólido pardo. Este sólido se disolvió luego en HCl en dioxano (10,3 ml de 4,0 M, 41,1 mmol) y se dejó en reposo durante 3 horas. El disolvente se eliminó luego para dar *trans*-2-(1H-pirrol-1-il)ciclohexanamina-cloruro de hidrógeno (989 mg, 99%) como un sólido pardo. ESI-MS m/z calculada 164,1, encontrada 165,2 ($M+1$) $^+$; tiempo de retención: 0,27 minutos (ejecución en 4 minutos).

Paso 2:

Se combinaron *trans*-2-(1H-pirrol-1-il)ciclohexanamina-cloruro de hidrógeno (989 mg, 4,93 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (982 mg, 4,93 mmol), y ácido maleico (56,2 mg, 0,493 mmol) en etanol (12 ml). La mixtura de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó luego en 80 g de gel de sílice utilizando un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano para dar *trans*-5a',6',7',8',9',9a'-hexahidro-5'H-espiro[piperidina-4,4'-pirrolo[1,2-a]quinoxalina]-1-carboxilato de terc-butilo. ESI-MS m/z calculada 345,2, encontrada 346,2 ($M+1$) $^+$, tiempo de retención: 1,63 minutos (ejecución en 4 min).

Paso 3:

Se suspendió *trans*-5a',6',7',8',9',9a'-hexahidro-5'H-espiro[piperidina-4,4'-pirrolo[1,2-a]quinoxalina]-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,311 g, 0,901 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (2,0 ml de 4,0 M, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en reposo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó luego a sequedad para dar *trans*-5a',6',7',8',9',9a'-hexahidro-5'H-espiro[piperidina-4,4'-pirrolo[1,2-a]quinoxalina] ESI-MS *m/z* calculada 245,2, encontrada 246,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,32 minutos (ejecución en 3 min).

2-(metil-6'(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidrocloruro**Paso 1:**

Una mezcla de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (15 g, 113,5 mmol), hidrócloruro de 2-cloroetanamina (44,76 g, 385,9 mmol), y acetato de sodio (46,55 g, 567,5 mmol) en ácido acético (55 mL) se calentó a 110°C. Después de 2 horas, la reacción se vertió en salmuera y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, Na₂CO₃ saturado y nuevamente con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se filtró a través de un taco de Florisil (80 g) utilizando hexano como el eluyente para dar 1-(2-cloroetil)pirrol (10,1 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,70 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 6,18 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Paso 2:

Se combinó 1-(2-cloroetil)pirrol (2,0 g, 15,43 mmol) con una solución de metilamina al 33% en etanol (7,3 mL de 33% p/v, 77,15 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 16 h antes de concentrarla a presión reducida para proporcionar N-metil-2-pirrol-1-il-etanamina (2,19 g, 88%) que se utilizó directamente en la reacción siguiente. ESI-MS *m/z* calculada 124,1, encontrada 125,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,22 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,73 - 6,68 (m, 2H), 6,22 - 6,14 (m, 2H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Paso 3:

Se combinaron N-metil-2-pirrol-1-il-etanamina (2,19 g, 17,64 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,51 g, 17,64 mmol), y pTsOH·H₂O (0,334 g, 1,76 mmol) en etanol (87,60 mL) y se calentaron a 70°C durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% metanol en diclorometano con 2% de trietilamina para dar 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (4,2 g, 78%). ESI-MS *m/z* calculada 305,4, encontrada 306,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,97 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,55 - 6,52 (m, 1H), 6,15 - 6,11 (m, 1H), 5,92 - 5,89 (m, 1H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 3,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso 4:

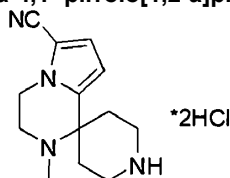
Método A: 2-Metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,27 mmol), carbonato de potasio (497,7 mg, 3,60 mmol) y trifluorometanosulfonato; 5-(trifluorometil)dibenzotiofen-5-ilo (1,32 g, 3,27 mmol) se combinaron en acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo en hexanos para dar 2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (812 mg, 66%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Método B: A 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 32,7 mmol) en DMSO (164 mL) se añadió sulfato ferroso heptahidratado (9,8 mL de 1,0 M, 9,8 mmol) seguido por CF₃I (6,41 g, 32,7 mmol) por borboteo lento a través de la solución y tomando la diferencia de peso del cartucho. La mixtura se enfrió con un baño de hielo-agua antes de H₂O₂ (3,71 mL de 30% p/v, 32,7 mmol) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura interna < 20°C. La mixtura se vertió en 300 mL de agua con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% metanol en diclorometano con 2% iPr₂NEt para dar 2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (7,8 g, 64%).

Paso 5:

Se agitó de 2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (7,8 g, 20,98 mmol) en HCl 4 M en dioxano (26,10 mL de 4 M, 104,4 mmol) y metanol (22 mL) a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mixtura de reacción se vaporó a sequedad y el residuo se co-evaporó con 100 mL de MTBE para proporcionar 2'-metil-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidrocloruro como una espuma/sólido amarillo (7,23 g, cuantitativo) ESI-MS *m/z* calculada 273,2, encontrada 274,5 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,44 minutos (ejecución en 3 minutos).

2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-carbonitrilo dihidrocloruro



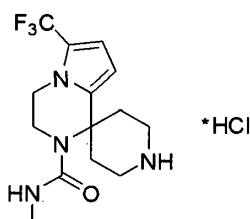
Paso 1:

Se añadió lentamente una solución de isocianato de clorosulfonilo (590,9 mg, 363,4 µL, 4,175 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a una solución de terc-butilo 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (1020 mg, 3,340 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL) mantenida a -78°C (temperatura de baño) en una atmósfera de argón. La mixtura de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -78°C. Se añadió lentamente N,N-dimetilformamida (732,4 mg, 775,8 µL, 10,02 mmol) a la mixtura de reacción fría. La mixtura de reacción se dejó luego calentar lentamente a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, el material bruto se diluyó con 25 mL de tetrahidrofurano, se lavó con una solución 1 M de hidróxido de sodio, seguido por 3 lavados de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar el producto bruto. El material bruto se purificó sobre 80 g de gel de sílice utilizando un gradiente de 0-70% acetato de etilo en hexanos para dar 6-ciano-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 25%) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calculada 330,2, encontrada 331,1 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,94 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2*H), 3,98 - 3,76 (m, 2H), 3,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 - 3,08 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2:

Se disolvió de terc-butilo 6-ciano-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (280 mg, 0,8474 mmol) en una mixtura de ácido clorhídrico en dioxano (8 mL de 4 M, 32,00 mmol) y dioxano (8 mL). La mixtura de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos y se evaporó luego a sequedad para dar 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-6'-carbonitrilo dihidrocloruro (258 mg, 99%) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calculada 230,2, encontrada 231,5 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,50 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,54 - 2,40 (m, 2H).

N-metil-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-2'-carboxamida hidrocloreuro



Paso 1:

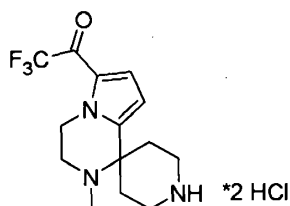
A 6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,67 mmol), THF (3 mL) y Et₃N (698 µL, 5,01 mmol) se añadió isocianato de metilo (199 µL, 3,34 mmol). La mezcla se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó con Et₃N (698 µL, 5,01 mmol) e isocianato de metilo (199 µL, 3,34 mmol) adicionales, y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para dar 2-(metilcarbamoil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 97%), ESI-MS *m/z* calculada 416,2, encontrada 417,4 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,73 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,14 (c, J = 4,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,23 - 3,03 (m, 2H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,56 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso 2:

A 2-(metilcarbamoil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,66 g, 1,6 mmol) y acetonitrilo (5 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (5,2 mL de 4,0 M, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 60 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida hidrocloreto como un sólido pardo (99%). ESI-MS *m/z* calculada 316,2, encontrada 317,2 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,77 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

2'-(2-metoxietil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-bencil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-(2-metoxietil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-etil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 3',3'-dimetil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 3'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 4',4'-dimetil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2',3'-dimetil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 3-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-ciclopropil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-(ciclopropilmetil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2',3-dimetil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-metil-6'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-metil-6'-(perfluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 N,N-dimetil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-2'-carboxamida,
 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] hidrocloreto,
 3-fluoro-2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2,2'-dimetil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-4'-carboxilato de metilo,
 2'-(2,2-difluoroetil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] hidrocloreto,
 2'-ciclobutil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina] dihidrocloreto,
 2-(6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-2'-il)acetato de etilo, y
 6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-2'-carboxilato de metilo.

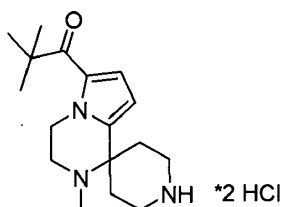
2,2,2-Trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona dihidrocloreto**Paso 1:**

Se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoroacetilo (910 μ L, 6,55 mmol) a una solución de 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,27 mmol), piridina (1,06 mL, 13,10 mmol) y CH_2Cl_2 (6,5 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 35°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 N y CH_2Cl_2 . Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró para dar de terc-butilo 2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (1,38 g, 94%) como un sólido amarillento. ESI-MS m/z calculada 401,2, encontrada 402,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,36 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (dd, J = 4,4, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,79 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Paso 2:

Se añadió cloruro de hidrógeno (6,01 mL, 4 L, 24,07 mmol) a una solución de 2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 3,44 mmol) en CH_2Cl_2 (9,7 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona dihidrocloruro (1,34 g, 99%) como un sólido de color canela. ESI-MS m/z calculada 301,1, encontrada 302,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,02 minutos.

2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona dihidrocloruro



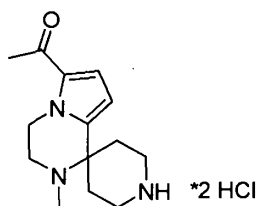
Paso 1:

Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,22 mL, 9,90 mmol) a una mezcla de 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (2,75 g, 9,0 mmol), DBN (1,22 mL, 9,90 mmol) y dicloroetano (6,9 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 18 horas a 115°C. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente antes de repartirla entre CH_2Cl_2 y HCl 1N. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100% acetato de etilo/hexanos) para dar de terc-butilo 6-(2,2-dimetilpropanoilo)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (1,8 g, 41%) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calculada 389,3, encontrada 390,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,46 minutos.

Paso 2:

Se añadió cloruro de hidrógeno (5,1 mL de 4M, 20,22 mmol) a una solución de 6-(2,2-dimetilpropanoilo)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,75 g, 4,49 mmol) en CH_2Cl_2 (12,2 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona dihidrocloruro (1,8 g, 99%) como un sólido de color canela. ESI-MS m/z calculada 289,2, encontrada 290,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 0,97 minutos.

1-(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6-il)etanona dihidrocloruro



Paso 1:

A 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (10 g, 32,74 mmol) en cloruro de metileno (73,5 mL) a 0°C se añadió N-bromosuccinimida (5,53 g, 31,10 mmol) poco a poco. La reacción se agitó a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió N-bromosuccinimida adicional (291,4 mg, 1,64 mmol) y la

reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con Na_2SO_3 0,5 M (135 mL) y se eliminó la fase acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera (135 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar de terc-butilo 6-bromo-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato como un líquido viscoso rojo que se utilizó en el paso siguiente sin purificación ulterior. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,27 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). ESI-MS m/z calculada 383,1, encontrada 386,0 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,13 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

Una solución de 6-bromo-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,2 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1,67 mL, 7,81 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 mL) se purgó con N_2 durante 5 minutos. Se añadieron 1-viniloxibutano (7,04 mL, 52,04 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (1,078 g, 1,04 mmol) y tri-*tert*-butilfosfano (642,0 μL , 2,50 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 5 horas en una vasija de presión. La reacción se filtró a través de un taco de Celita utilizando acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 1-100% acetato de etilo en hexano para dar 6-acetil-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (672,1 mg, 1,93 mmol, 37%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,04 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,17 - 2,91 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ESI-MS m/z calculada 347,2, encontrada 348,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 0,95 minutos (ejecución en 3 minutos).

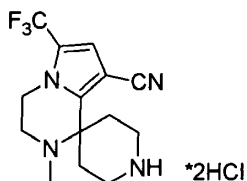
Paso 3:

A 6-acetil-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,86 mmol) y cloruro de metileno (1,7 mL) se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (1,60 mL de 4 M, 6,40 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 1-(2'-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona dihidrocloruro como un sólido verde claro con rendimiento cuantitativo. ESI-MS m/z calculada 247,2, encontrada 248,2 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 0,17 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

1-(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)propan-1-ona dihidrocloruro,
2-metil-1-(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)propan-1-ona dihidrocloruro,
ciclopropil(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)metanona dihidrocloruro,
(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)(fenil)metanona dihidrocloruro,
1-(3',3'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)-2,2,2-trifluoroetanona dihidrocloruro,
1-(3',3'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)etanona dihidrocloruro,
1-(3',3'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-7'-il)etanona dihidrocloruro,
2,2,2-trifluoro-1-(2',4',4'-trimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)etanona dihidrocloruro,
2,2,2-trifluoro-1-(2',4',4'-trimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-7'-il)etanona dihidrocloruro,
1-(2',4',4'-trimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)etanona dihidrocloruro,
1-(2',3'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)-2,2,2-trifluoroetanona dihidrocloruro,
2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)etanona dihidrocloruro,
2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)etanona dihidrocloruro,
1-(2',4'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)-2,2,2-trifluoroetanona dihidrocloruro,
y
(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)(1-metilciclopropil)metanona.

2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-8'-carbonitrilo dihidrocloruro



Paso 1:

A una solución de 2-metil-6'-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,86 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió N-bromosuccinimida (930,4 mg, 5,25 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. El

residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (10-20% acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (1,7 g, 75%). ESI-MS m/z calculada 451,1, encontrada 452,1 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,59 minutos (ejecución en 3 minutos).

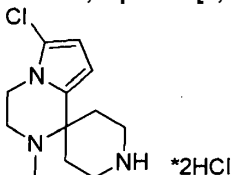
Paso 2:

Una mezcla de 8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,67 g, 3,7 mmol) y dicianocinc (234,9 μL , 3,7 mmol) en DMF (10 mL) se purgó con N_2 durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (427,6 mg, 0,37 mmol). La mezcla se calentó en un vial de microondas herméticamente cerrado a 150°C durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Se combinaron todas las capas orgánicas, se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (10-20% EtOAc/hexanos) para proporcionar 8-ciano-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (510 mg, 35%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 398,2, encontrada 399,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,56 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 3:

A una solución de 8-ciano-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (278,9 mg, 0,7 mmol) en DCM (4 mL) se añadió HCl en dioxano (2 mL de 4 M, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y el material bruto se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación ulterior. ESI-MS m/z calculada 298,1, encontrada 299,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 0,88 minutos (ejecución en 3 minutos).

6'-Cloro-2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidrocloruro



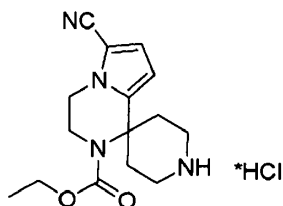
Paso 1:

A 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (5 g, 16,37 mmol) en diclorometano (50,00 mmol) a 0°C se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (3,64 mL, 34,39 mmol) y la reacción se agitó desde 0°C a la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se separaron las capas y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-100% acetato de etilo en hexanos proporcionó de terc-butilo 8-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (4,3 g, 76%) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calculada 339,2, encontrada 340,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,13 minutos (ejecución en 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,01 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,74 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2:

Se añadió HCl (1,84 mL de 4 M en dioxanos, 7,34 mmol) a una solución de 6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (624 mg, 1,84 mmol) en diclorometano (2 mL) y se agitó a 40°C durante 1 hora. La reacción se evaporó a sequedad para proporcionar 6'-cloro-2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidrocloruro (cuantitativo), que se utilizó sin purificación ulterior. ESI-MS m/z calculada 239,1, encontrada 240,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 0,22 minutos (ejecución en 3 minutos).

6'-Ciano-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-2'-carboxilato de etilo, hidroccloruro



Paso 1:

Se añadió cloroformiato de etilo (328,2 μL , 3,43 mmol) a una solución de espiro espiro[3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,72 mmol) y K_2CO_3 (474,3 mg, 3,43 mmol) en acetonitrilo (5,0 mL) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró utilizando acetonitrilo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-etil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1,2'-dicarboxilato de 1-terc-butilo (395 mg, 63%) como un aceite de color ámbar que se utilizó en el paso siguiente sin purificación ulterior. ESI-MS m/z calculada 363,2, encontrada 364,3 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 1,78 minutos (ejecución en 3 minutos).

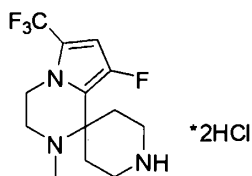
Paso 2:

Una solución de cloruro de N-(oxometileno)sulfamilo (23,9 μL , 0,27 mmol) en THF (200,0 μL) se añadió lentamente a una solución de 1-terc-butil 2'-etil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1,2'-dicarboxilato (100 mg, 0,27 mmol) en THF (1,0 mL) a -72°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió luego lentamente N,N-dimetilformamida (39,9 μL , 0,51 mmol) a la mezcla de reacción fría. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente. La reacción se filtró y se purificó por LC-MS preparatoria en fase inversa (10-99% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) utilizando HCl como modificador para dar 1-terc-butil 2'-etil-6'-ciano-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1,2'-dicarboxilato. ESI-MS m/z calculada 388,2, encontrada 389,3 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 1,82 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 3:

Se añadió HCl 4N en dioxano (8,7 mL, 34,7 mmol) a una solución de 2'-etil-6'-ciano-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1,2'-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,27 mmol) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar etil 6'-ciano-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-2'-carboxilato hidrocloreuro. ESI-MS m/z calculada 288,2, encontrada 289,3 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 0,75 minutos (ejecución en 3 minutos).

8'-Fluoro-2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidro-cloruro

**Paso 1:**

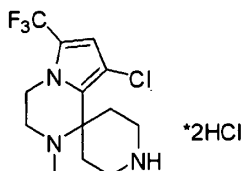
A una solución de 2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (5,60 g, 15,0 mmol) en acetonitrilo 850 mL se añadió NBS (2,80 g, 15,8 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (10-20% EtOAc-Hex) para proporcionar 8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (5,40 g, 73%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calculada 452,3, encontrada 454,5 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 1,60 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

Una solución de 8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (15,0 g, 35,2 mmol) en THF (200 mL) se purgó con argón durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a -75°C antes de la adición de $n\text{BuLi}$ (42,5 mL de 1,6 M, 68 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. antes de añadir gota a gota una solución de N-(bencenosulfonyl)-N-fluoro-bencenosulfonamida (20,9 g, 66,3 mmol) en THF (100 mL). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Se añadió CH_2Cl_2 y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (10-20% de EtOAc-Hex) para proporcionar 8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (5,52 g, 43%) como un aceite pardo claro que solidificó por reposo. ESI-MS m/z calculada 391,4, encontrada 392,5 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 1,35 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 3:

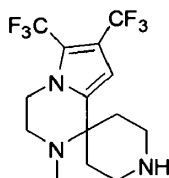
A 8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,80 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añadió una solución de HCl (2,0 mL de 4 M, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano. La

8'-Cloro-2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidrocloruro**Paso 1:**

A una solución de 8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 11,1 mmol) en THF anhidro (125 mL) a -78°C se añadió nBuLi (8,84 mL de 2,5 M, 22,1 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78°C durante 20 minutos antes de añadir gota a gota 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetano (5,36 g, 22,7 mmol) como una solución en THF (12 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extinguió por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL). Se eliminaron las materias volátiles a presión reducida hasta la mitad del volumen. La suspensión acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite pardo denso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: gradiente 10-20% EtOAc/hexano para proporcionar 8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 53%) como un aceite amarillo que cristalizó por reposo. ESI-MS *m/z* calculada 407,2, encontrada 407,9 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,70 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,47 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,51 - 2,28 (m, 5H), 1,93 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 9,5 Hz, 9H).

Paso 2:

A una solución de 8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,84 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añadió una solución preparada de ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26 μmol) 1:1 en CH₂Cl₂ (2 mL). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina] (555 mg, 98%) como un sólido de color amarillo-pardo. ESI-MS *m/z* calculada 307,1, encontrada 307,9 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,12 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,11 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,69 (s, 2H).

2'-metil-6',7'-bis-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]**Paso 1:**

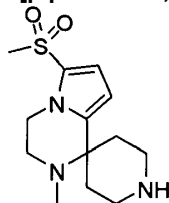
Se añadió sulfato ferroso heptahidratado (803 μL de 1,00 M, 0,803 mmol) a una mezcla de 2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,68 mmol) y DMSO (15 mL) a la temperatura ambiente. La vasija se cargó luego con CF₃I (gaseoso) antes de añadir H₂O₂ (304 μL de 30% p/v, 2,68 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó en agitación durante una noche a la temperatura ambiente antes de ser repartida entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100% acetato de

etilo/hexanos) para dar 2-metil-6,7-bis(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo, ESI-MS m/z calculada 441,2, encontrada 442,5 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,36 minutos (ejecución en 3 minutos).

5 Paso 2:

Se recogió 2-metil-6,7-bis(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (del paso 1) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se añadió HCl (1,7 mL de 4 M, 6,8 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2-metil-6,7-bis(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina] (22 mg, 2% en dos pasos). ESI-MS m/z calculada 341,1, encontrada 342,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,29 minutos.

2'-metil-6'-(metilsulfonil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]



Paso 1:

A 2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (3,00 g, 8,84 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C se añadió NBS (1,57 g, 8,84 mmol) poco a poco. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió NBS adicional (157 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos (lo que se repitió 6 veces más hasta que se consumió el material de partida). La mezcla de reacción se diluyó con Na₂S₂O₃ 0,5 M (30 mL) y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de 0-30% acetato de etilo en CH_2Cl_2 para dar 6-bromo-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (2,34 g, 63%) como un sólido cremoso. ESI-MS m/z calculada 417,1, encontrada 418,1 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,49 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,43 - 7,26 (m, 5H), 6,09 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 - 2,99 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,73 - 1,52 (m, 2H).

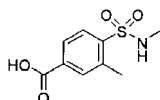
Paso 2:

Una mezcla de metanosulfonato de sodio (293 mg, 2,87 mmol), 6-bromo-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (1,00 g, 2,39 mmol), CuI (296 mg, 1,55 mmol) y DMSO (5 mL) se calentó a 90°C en una vasija de presión durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre éter (10 mL) y agua (10 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de 0-50% acetato de etilo en CH_2Cl_2 para dar 2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (520 mg, 52%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 417,2, encontrada 418,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,27 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,30 (m, 5H), 6,88 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 3,40 - 3,16 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 2H), 1,89 - 1,66 (m, 2H).

Paso 3:

A una solución de 2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (520 mg, 1,25 mmol) en EtOH (13 mL) se añadió paladio-carbono al 10% (66 mg, 0,062 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un taco de Celita y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina] (342 mg, 97%) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calculada 283,1, encontrada 284,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 0,30 minutos (ejecución en 3 minutos).

Ácido 3-metil-4-(metilsulfamoyl)benzoico



Paso 1:

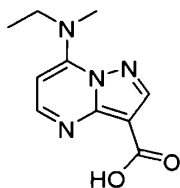
Una solución de ácido 4-amino-3-metilbenzoico (4,00 g, 26,5 mmol) en HCl concentrado (15 mL) se enfrió a 0°C en un baño de hielo antes de añadir gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,97 g, 910 µL, 28,6 mmol) en agua (5 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Se borboteó SO₂ a través de una solución de ácido acético (60 mL) y CuCl₂ (889 mg, 6,62 mmol) durante 20 minutos antes de añadir la solución fría de diazonio. La

Paso 2:

Se agitaron ácido 4-clorosulfonil-3-metilbenzoico (0,99 g, 4,2 mmol), metanamina (2,0 mL de 33% p/v, 21 mmol) y trietilamina (1,8 mL, 13 mmol) durante 45 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el aceite resultante se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con otra porción de HCl 1M y luego con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar ácido 3-metil-4-(metilsulfamoil)benzoico (841 mg, 87%). ESI-MS *m/z* calculada 229,0, encontrada 230,5 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,64 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

ácido 4-(N-etilsulfamoil)-3-metilbenzoico, ácido 4-(N-ciclopropilsulfamoil)-3-metilbenzoico, ácido 4-(N-isopropilsulfamoil)-3-metilbenzoico, y ácido 4-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-metilbenzoico.

Ácido 7-(etil(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**Paso 1:**

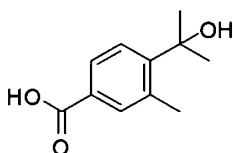
A una suspensión agitada de 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,95 g, 4,6 mmol) en POCl₃ (8,0 mL, 86 mmol) se añadió dimetil-anilina (0,8 µL, 0,006 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se vertió lentamente en hielo, y el pH se ajustó cuidadosamente a ~ 7 con NaOH 1 N, y luego a pH 10 con Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo luego con diclorometano (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. La trituración de los sólidos con hexanos dio 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (260 mg, 25%) como un sólido de color canela. ESI-MS *m/z* calculada 225,0, encontrada 226,5 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,87 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

A una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (68 mg, 0,30 mmol) en CH₃CN (1 mL) se añadió N-metiletanamina (18 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10% MeOH en diclorometano) para dar un sólido. El sólido se recogió en EtOH (0,5 mL) y agua (0,1 mL) antes de añadir NaOH (12 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl concentrado, y se eliminaron los disolventes. El residuo se co-evaporó con MeOH (3x) para proporcionar ácido 7-(etil(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. ESI-MS *m/z* calculada 220,1, encontrada 221,5 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0.29 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

ácido 7-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, ácido 7-(isopropilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, ácido 7-(etil(metil)amino)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, ácido 5-metil-7-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y ácido 7-(etilamino)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.

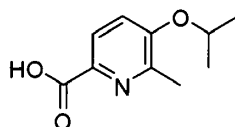
Ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico

Se disolvió ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (3,96 g, 18,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butil-litio en hexanos (16,2 ml de 2,5 M, 41 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78 °C y se añadió luego acetona (1,35 ml, 18,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78 °C, y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó luego con ácido clorhídrico acuoso 4M. La capa acuosa se extrajo luego 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron luego a sequedad. El material bruto se purificó ulteriormente en gel de sílice utilizando un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano para dar ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico (1,51 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 3,9, 2,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

ácido 4-(1-hidrox ciclopentil)-3-metilbenzoico, ácido 4-(1-hidrox ciclopentil)benzoico, ácido 4-(1-hidrox ciclohexil)-3-metilbenzoico, ácido 4-(1-hidrox ciclohexil)benzoico, ácido 3-fluoro-4-(1-hidrox ciclohexil)benzoico, y ácido 4-(1-hidrox ciclohexil)-3-metoxibenzoico.

Ácido 5-isopropoxi-6-metilpicolínico



Paso 1:

Se suspendió 2-metil-3-piridinol (8,3 g, 76,1 mmol) en acetonitrilo (125 ml). Se añadió a la suspensión una solución de NBS (27,7 g, 155,6 mmol, 2,05 equivalentes) en acetonitrilo (275 ml) gota a gota durante 1 hora. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM) para dar 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-ol (15,8 g, 78%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2,41 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

Paso 2:

Se disolvió 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-ol (15,8 g, 59,4 mmol) en THF (200 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió n-BuLi (50 ml, 125 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de -78 °C. La mezcla se dejó en agitación a dicha temperatura durante 2 horas. Se extinguió la mezcla con agua (50 ml) y se neutralizó con HCl 2N. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 6-bromo-2-metilpiridin-3-ol (10,5 g, 95%) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2,29 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 10,08 (s, 1H).

Paso 3:

Se disolvió 6-bromo-2-metilpiridin-3-ol (10,5 g, 55,9 mmol) en DMF (100 ml). Se añadieron a la solución K₂CO₃ (19,3 g, 139,6 mmol) y 2-bromopropano (13,1 ml, 139,6 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y EtOAc (200 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20% acetato de etilo/heptanos) para dar 6-bromo-3-isopropoxi-2-metilpiridina (10,9 g, 85%) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 1,42 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).

Paso 4:

Se añadieron 6-bromo-3-isopropoxi-2-metilpiridina (2,00 g, 8,70 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,18 g, 0,26 mmol) y Et₃N (1,8 ml, 13,04 mmol) a MeOH (5,2 ml) y acetonitrilo (20 ml) en un reactor Berghoff. El reactor se cargó con 10 bar(g) de CO y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 5-isopropoxi-6-metilpicolinato de metilo (1,3 g, 71%) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 1,40 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,62 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

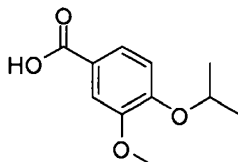
Paso 5:

Se disolvió 5-isopropoxi-6-metilpicolinato (1,3 g, 6,22 mmol) en THF/agua 2:1 (9 ml). Se añadió LiOH·H₂O (0,26 g, 6,22 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en una mezcla

de agua y EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar ácido 5-isopropoxi-6-metilpicolínico (860 mg, 74%) como un sólido beige. ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (d, 6H), 4,73 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,86 (d, 1H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,74 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

El compuesto siguiente se sintetizó utilizando los procedimientos arriba descritos:
ácido 5-metoxi-6-metilpicolínico.

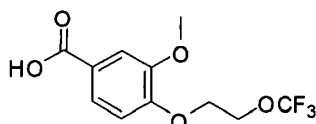
Ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico



Paso 1:

Bajo un balón de N_2 , se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (2,14 ml de 1,6 M, 3,43 mmol) a una solución de 4-bromo-1-isopropoxi-2-metoxi-benceno (400 mg, 1,63 mmol) en THF (6,0 ml) a -78°C . La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora a -78°C antes de añadirla gota a gota a un matraz que contenía CO_2 (1,80 g, 40,8 mmol) (sólido, hielo seco) en THF (2,0 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos mientras se calentaba a la temperatura ambiente (precaución: desprendimiento de CO_2 gaseoso). Se añadió agua (20 ml) y las materias volátiles se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa resultante se acidificó con HCl 1N a pH ~1-2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico (pureza $\geq 94\%$, 310 mg, 85%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,67 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico



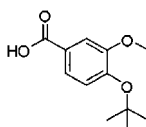
Paso 1:

Se añadió a hidruro de sodio (200 mg, 5,0 mmol) en DMF (6 ml) bajo N_2 4-hidroxi-3-metoxi-benzoato de metilo (920 mg, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió luego gota a gota trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo (1,2 g, 4,6 mmol) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, y luego a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar un sólido, y el residuo se recogió en 50 ml de CH_2Cl_2 antes de lavarlo con salmuera (20 ml), se secó sobre MgO_4 y se purificó por cromatografía en columna (0-25% EtOAc/hexano) para dar 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoato de metilo como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 294,1, encontrada 295,3 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 1,63 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

Se disolvió 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoato de metilo (obtenido en el paso 1) en THF (5 ml) y se añadió una suspensión de LiOH (550 mg, 23 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó enérgicamente y se calentó a 60°C durante 6 horas antes de concentrarla a la mitad de su volumen. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (1 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 4N a pH 2. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron (1 x 10 ml H_2O , 1 x 10 ml salmuera), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico (1,0 g, 82%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 280,1, encontrada 281,3 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 1,34 minutos (ejecución en 3 minutos).

Ácido 4-*tert*-butoxi-3-metoxibenzoico



Paso 1:

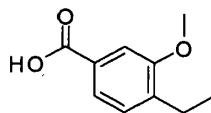
Se combinaron 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (500 mg, 3,29 mmol), Boc_2O (1,74 g, 7,97 mmol), y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0,080 g, 0,16 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua (5 ml) y diclorometano (5 ml) y se separaron las dos fases. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3×5 ml) y las capas orgánicas combinadas se agitaron con hidróxido de potasio acuoso al 10% hasta que ya no se observó cantidad alguna del material de partida remanente en la fase orgánica (TLC, acetato de etilo al 40% en hexanos). Se separaron las 2 fases y la capa de diclorometano se lavó luego dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar 4-*tert*-butoxi-3-metoxibenzaldehído (130 mg, 19%) como un aceite amarillo. $R_f = 0,66$ (SiO_2), acetato de etilo al 40% en hexanos); ESI-MS m/z calculada 208,1, encontrada 209,2 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 0,96 minutos (ejecución en 6 minutos).

Paso 2:

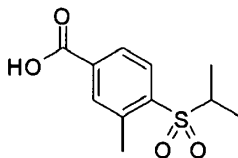
Se suspendió 4-*tert*-butoxi-3-metoxibenzaldehído (130 mg, 0,62 mmol) en una mezcla de dioxano (520 μl) e hidróxido de potasio (6,5 ml de 0,20 M, 1,3 mmol). Se añadió KMnO_4 (150 mg, 0,93 mmol) y la reacción se agitó enérgicamente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró luego a 3 ml. Se añadió ácido clorhídrico (1M, 4 ml) y el precipitado resultante se filtró (después de permanecer en reposo durante 15 minutos) y se lavó con HCl 1M y una pequeña cantidad de agua para proporcionar ácido 4-*tert*-butoxi-3-metoxibenzoico (68 mg, 49 %) como sólido blanco. $R_f = 0,23$ (SiO_2 , acetato de etilo al 40% en hexanos); ESI-MS m/z calculada 224,1, encontrada 225,2 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,66 minutos (ejecución en 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 7,66 - 7,41 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

ácido 4-*tert*-butoxi-3-metilbenzoico a partir de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído, ácido 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzoico a partir de 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 4-*tert*-butoxi-2-metoxibenzoico a partir de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído, ácido 4-*tert*-butoxi-2-fluorobenzoico a partir de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído, y ácido 4-*tert*-butoxibenzoico a partir de 4-hidroxibenzaldehído.

Ácido 4-etil-3-metoxibenzoico

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (2,49 g, 10,9 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (158 mg, 0,216 mmol) se agitó en dioxano (25 ml) y se añadió Et_2Zn (22 ml, 1M en hexanos, 22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70° C durante una hora. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente y se extinguió con MeOH (1,1 ml). La solución se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con HCl 1N (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para dar ácido 4-etil-3-metoxibenzoico. ESI-MS m/z calculada 180,1, encontrada 179,1 ($M-1$)⁻; tiempo de retención: 1,77 minutos (ejecución en 3 minutos).

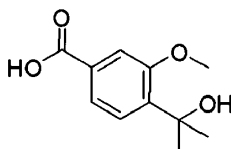
Ácido 4-(isopropilsulfonyl)-3-metilbenzoico**Paso 1:**

Se añadió gota a gota butil-litio (16 ml de 1,6 M, 26 mmol) a una mezcla de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (2,5 g, 12 mmol) y THF (63 ml) a -78° C. La mezcla se dejó en agitación a -78° C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de 2-isopropildisulfanilpropano (1,7 g, 12 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se dejó en agitación a -78° C durante 30 minutos y luego 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 4M. La capa acuosa se extrajo luego 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron luego a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de 0-5% MeOH en diclorometano para dar ácido 4-(isopropiltio)-3-metilbenzoico (870 mg, 18%). MS m/z calculada 210,3, encontrada 211,2 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 2,32 minutos (ejecución en 3 minutos).

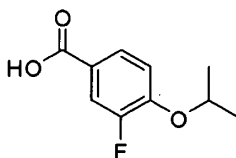
Paso 2:

Se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (930 mg, 4,2 mmol) a una mezcla de ácido 4-(isopropil)-3-metilbenzoico (250 mg, 1,2 mmol) y diclorometano (5,0 mL) a 25°C. La mezcla se dejó en agitación a 25°C durante 2 horas antes de concentrarla a vacío. El material sólido blanco se recogió en diclorometano y se sometió a cromatografía en columna (0-2% MeOH/diclorometano) para dar ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico (90 mg, 31%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 242,3, encontrada 243,2 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,57 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,50 (s, 1H), 8,50 - 7,66 (m, 3H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,19 (d, J = 1,16 Hz, 6H).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos: ácido 4-(isopropilsulfonil)-2-metilbenzoico y ácido 4-(etilsulfonil)-3-metilbenzoico.

Ácido 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibenzoico

Se disolvió ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (2,00 g, 8,67 mmol) en THF (50 mL) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota *n*-BuLi en hexanos (7,6 mL de 2,5 M, 19 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78°C y se añadió luego acetona (640 μ L, 8,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78°C, y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con 100 mL de hidróxido de sodio acuoso 1M. La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 4 M. La capa acuosa se extrajo luego 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron luego a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de 0-5% metanol en diclorometano para dar ácido 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibenzoico (618 mg, 34%). ESI-MS m/z calculada 210,1, encontrada 209,1 ($M-1$)⁻; tiempo de retención: 0,68 minutos (ejecución en 3 minutos).

Ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico**Paso 1:**

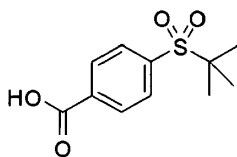
Se añadió a 3-fluoro-4-hidroxi-benzoato de metilo (2,00 g, 11,8 mmol) en DMF (12,5 mL) K₂CO₃ (6,50 g, 47,0 mmol) seguido por 2-yodopropano (2,35 mL, 23,5 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró utilizando EtOAc y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-fluoro-4-isopropoxibenzoato de metilo. ESI-MS m/z calculada 212,1, encontrada 213,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,70 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

Se combinaron 3-fluoro-4-isopropoxibenzoato de metilo (del paso 1), 1,4-dioxano (31 mL), y NaOH (31 mL de 1,0 M, 31 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en agua y se lavó con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se desecharon. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico (1,25 g, 72%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 198,1, encontrada 199,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,34 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos: ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico y ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico, ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico y ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico.

Ácido 4-(terc-butilsulfonil)benzoico

**Paso 1:**

- 5 Se combinaron 4-fluorobenzoato de etilo (1,5 g, 8,9 mmol) y *tert*-butilsulfanilsodio (2,00 g, 17,8 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Se formó una gran cantidad de precipitado, y se añadieron 15 mL adicionales de DMF, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas más a 80°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se desechó, y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4M. La capa acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para dar ácido 4-(*tert*-butiltio)benzoico como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calculada 210,3, encontrada 211,1 (*M*+1)⁺; tiempo de retención: 1,74 minutos, (ejecución en 3 minutos).

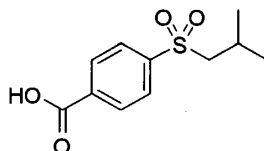
Paso 2:

- 15 Se disolvió ácido 4-(*tert*-butiltio)benzoico (del paso 1) en AcOH (10 mL) y se añadió peróxido de hidrógeno (5,0 mL de 30% p/p, 52 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente, y se diluyó con 50 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió luego en diclorometano y se evaporó a sequedad. El sólido se secó luego a vacío durante 16 horas para dar ácido 4-*tert*-butilsulfonilbenzoico (2,2 g, 92%) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calculada 242,1, encontrada 243,1 (*M*+1)⁺; tiempo de retención: 1,15 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H).

25 El compuesto siguiente se sintetizó utilizando los procedimientos arriba descritos:

ácido 4-(etilsulfonil)benzoico.

30 **Ácido 4-(isobutilsulfonil)benzoico**

**Paso 1:**

- 35 Se añadió K₂CO₃ (1,23 g, 8,92 mmol) a una mezcla de 4-sulfanilbenzoato de bencilo (1,00 g, 5,95 mmol), 1-bromo-2-metil-propano (970 µL, 8,92 mmol), y DMF (10 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 4 horas a la temperatura ambiente antes de separar los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo, y se desecharon luego. Los filtrados combinados se repartieron entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 4-(isobutiltio)benzoato de metilo (82%) como un aceite claro. ESI-MS *m/z* calculada 224,1, encontrada 225,2 (*M*+1)⁺. Tiempo de retención: 1,59 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

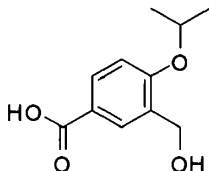
- 45 Se añadió *n*-CPBA (3,59 g, 15,6 mmol) a una solución de 4-(isobutilsulfanil)benzoato de metilo (1,00 g, 8,46 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas antes de concentrarla a vacío. La cromatografía en columna (0-100%) acetato de etilo/hexanos) sobre el residuo dio 4-(isobutilsulfonil)benzoato de metilo. ESI-MS *m/z* calculada 256,1, encontrada 257,2 (*M*+1)⁺; tiempo de retención: 1,96 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,25 (dp, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Paso 3:

- 55 Una mezcla de 4-isobutilsulfonilbenzoato de metilo (1,00 g, 3,90 mmol), NaOH (10 mL de 1,0 M, 10 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente antes de concentrarla a vacío. El residuo sólido se recogió en agua y se lavó con acetato de etilo, que se desechó luego. La

capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (0-100% acetato de etilo/hexanos) sobre el residuo dio ácido 4-(isobutilsulfonil)benzoico (98%). ESI-MS m/z calculada 242,1, encontrada 243,2 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,73 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico



Paso 1:

Se añadió a 3-formil-4-hidroxi-benzoato de metilo (10,0 g, 55,5 mmol), carbonato de potasio (30,7 g, 222 mmol) y DMF (63 mL) 2-yodopropano (11,1 mL, 112 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se filtró utilizando acetato de etilo (200 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (3 x 75 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-formil-4-isopropoxi-benzoato de metilo (98%) como un líquido viscoso amarillo. ESI-MS m/z calculada 222,2, encontrada 223,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,51 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Paso 2:

Se disolvió 3-formil-4-isopropoxi-benzoato de metilo (180 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (4,8 mL) y se añadió LiBH₄ (35 mg, 1,6 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de extinguirla con metanol (3 mL). La reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 mL) y se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-benzoato de metilo (99%) como un líquido viscoso. ESI-MS m/z calculada 224,3, encontrada 225,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,26 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,68 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

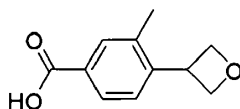
Paso 3:

A 3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-benzoato de metilo (180 mg, 0,80 mmol) y 1,4-dioxano (1,895 mL) se añadió hidróxido de sodio (2,1 mL de 1,0 M, 2,1 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 50 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL), que se desechó. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico (89%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 210,2, encontrada 211,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,01 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando los procedimientos arriba descritos:

ácido 4-etoxi-3-(hidroximetil)-benzoico, ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilbenzoico, ácido 4-isopropoxi-3-metoxi-5-metilbenzoico, ácido 5-isobutoxipicolínico, ácido 5-(isopentiloxi) picolínico, y ácido 5-isopropoxi-4-metilpicolínico.

Ácido 3-metil-4-(oxetan-3-il)benzoico



Paso 1:

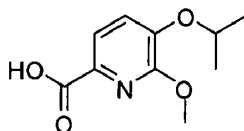
ácido (4-ciano-2-metil-fenil)borónico (1,75 g, 10,87 mmol), diiodoníquel (102 mg, 0,326 mmol), hidrócloruro de (1S,2S)-2-aminociclohexano-1-ol (50 mg, 0,33 mmol) y NaHMDS (2,01 g, 11,0 mmol) se combinaron en isopropanol (10 mL) bajo N₂ en un vial de presión. Se añadió una solución de 3-yodooxetano (1,00 g, 5,44 mmol) en isopropanol

(1 mL). El vial se sumergió en un baño de aceite precalentado a 90°C y se agitó durante 2 horas, después de lo cual se enfrió, se diluyó con etanol (20 mL), se filtró sobre Celita, se concentró, se absorbió luego sobre Celita y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-60% EtOAc/hexano) para dar 3-metil-4-(oxetan-3-il)benzonitrilo (616 mg, 3,556 mmol, 65,42%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 173,1, encontrada 174,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,09 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

A 3-metil-4-(oxetan-3-il)benzonitrilo (500 mg, 2,89 mmol) en etanol (7,5 mL) se añadió NaOH (3,0 mL de 5 M, 15 mmol) y la mezcla se sumergió en un baño de aceite a 85°C. La mezcla se calentó luego y se agitó durante 1 hora, se concentró, y se diluyó luego con acetato de etilo (20 mL). Se añadió HCl 6N (~ 3 mL) para ajustar el pH a 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas de lavaron luego con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido blanco, que se trituró con éter para dar una mezcla (2:3 por RMN) de ácido 3-metil-4-(oxetan-3-il)benzoico (500 mg, 14%) y amida. ESI-MS m/z calculada 192,2, encontrada 193,3 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 0,87 minutos (ejecución en 3 minutos).

Ácido 5-isopropoxi-6-metoxipicolínico



Paso 1:

A una solución de 2-cloro-6-yodo-piridin-3-ol (5,00 g, 19,57 mmol) en DMF se añadió carbonato de potasio triturado finamente (5,409 g, 39,14 mmol) seguido por 2-bromopropano (4,814 g, 3,675 mL, 39,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió/suspendió en EtOAc (75 mL) y se lavó con agua (1 x 75 mL). La capa acuosa se extrajo ulteriormente con EtOAc (1 x 75 mL). Ambas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: 0-30% EtOAc/hexano en gradiente para proporcionar 2-cloro-6-yodo-3-isopropoxi-piridina (5,68 g, 97%) como un aceite fluido claro e incoloro. ESI-MS m/z calculada 296,9, encontrada 298,4 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,74 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Paso 2:

Se disolvió 2-cloro-6-yodo-3-isopropoxi-piridina (2,00 g, 6,722 mmol) en DMF (15 mL). Se añadió Zn(CN)₂ (592 mg, 5,04 mmol), y la mezcla se borboteó con nitrógeno gaseoso antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (600 mg, 0,519 mmol). El sistema de reacción se cerró herméticamente y se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 mL) seguido por salmuera (75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite claro que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: 0-30% EtOAc/hexano en gradiente para proporcionar 6-cloro-5-isopropoxi-piridina-2-carbonitrilo (1,17 g, 88%) como un aceite claro e incoloro que se cristalizó por reposo. ESI-MS m/z calculada 196,0, encontrada 197,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,46 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,67 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Paso 3:

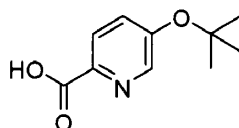
Se disolvió 6-cloro-5-isopropoxi-piridina-2-carbonitrilo (1,10 g, 5,59 mmol) en metanol (11 mL). Se añadió a la solución una solución de HCl (11 mL de 4 M, 44,00 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos remanentes se suspendieron en EtOAc (75 mL) y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la misma por cromatografía en columna de gel de sílice: 0-50% EtOAc/hexano para proporcionar 6-cloro-5-isopropoxi-piridina-2-carboxilato de metilo (894 mg, 69%) como un aceite claro e incoloro que cristalizó por reposo. ESI-MS m/z calculada 229, encontrada 230,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,23 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,68 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6).

Paso 4:

Se disolvió 6-cloro-5-isopropoxi-piridina-2-carboxilato de metilo (330 mg, 1,44 mmol) en dioxano (12 mL), y se añadió /una solución de metóxido de sodio (5,75 mL de 0,5 M, 2,87 mmol) en metanol. La reacción se calentó bajo

irradiación de microondas a 140°C durante 1,5 horas. Se añadió agua (52 µL, 2,9 mmol), y la mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución 1N de HCl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-isopropoxi-6-metoxi-piridina-2-carboxílico (300 mg, 98%) como un sólido beige. ESI-MS m/z calculada 211,1, encontrada 211,9 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,97 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,4 Hz, 7H).

Ácido 5-terc-butoxipicolínico



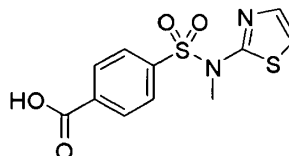
Paso 1:

Se añadió a NaOtBu (1,57 g, 16,4 mmol) en HMPA (6 mL) DMF (6 mL) (para facilitar la agitación). Se añadió 5-fluoropiridina-2-carbonitrilo (1,00 g, 8,19 mmol) y la mezcla oscura se agitó durante una noche. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL), se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna (0-50% EtOAc/Hex) para dar 5-terc-butoxipiridina-2-carbonitrilo (0-90 g, 62%) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calculada 211,1, encontrada 211,9 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,97 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dd, J = 2,7, 0,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 10H).

Paso 2:

A 5-terc-butoxipiridina-2-carbonitrilo (751 mg, 4,26 mmol) en etanol (10 mL) se añadió NaOH (4,262 mL de 5M, 21,31 mmol) y la mezcla se sumergió en un baño calentado a 85°C. La mezcla se calentó y se agitó durante 1 hora, se concentró, y se diluyó luego con acetato de etilo (50 mL). Se añadieron 10 mL de salmuera y ~ 3 mL de HCl 6 N (para ajustar a pH 6). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MSO₄ y se concentró para dar ácido 5-terc-butoxipiridina-2-carboxílico (820 mg, 98%) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calculada 195,1, encontrada 196,1 (M+1)⁺; tiempo de retención: 0,62 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,29 (d, J = 32,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 1,39 (s, 11H).

Ácido 4-(N-metil-N-(tiazol-2-il)sulfamoi)benzoico

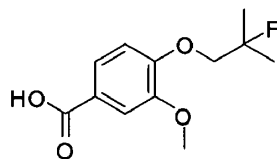


Paso 1:

A 4-clorosulfonilbenzoato de metilo (4 g, 17,05 mmol), se añadieron N-metiltiazol-2-amina (1,95 g, 17,05 mmol), 1,2-dicloroetano (20 mL), y trietilamina (2,38 mL, 17,05 mmol) y la reacción se calentó a 100°C en una vasija de presión durante 20,5 horas sobre un bloque calentador. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto bruto se disolvió en diclorometano y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0-30% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 4-[metil(tiazol-2-il)sulfamoi]benzoato de metilo (4,22 g, 79,2%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). ESI-MS m/z calculada 312,0, encontrada 313,3 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,52 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 2:

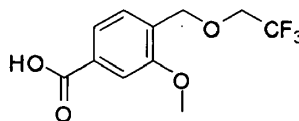
A 4-[metil(tiazol-2-il)sulfamoi]benzoato de metilo (4,22 g, 13,5 mmol) y 1,4-dioxano (32 mL) se añadió NaOH acuoso (62 mL de 2,5 M, 155 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (135 mL) antes de acidificar la mezcla a pH 1 con HCl (37%). Se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar ácido 4-[metil(tiazol-2-il)sulfamoi]benzoico (3,63 g, 87%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 298,0, encontrada 299,1 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,31 minutos (3 minutos run). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,56 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H).

Ácido 4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metoxibenzoico**Paso 1:**

A una solución de 4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metoxi-benzoato de metilo (509 mg, 2,00 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-sulfanil)etanamina (406 µL, 2,20 mmol) gota a gota. La mixtura se agitó a 0°C durante 1 hora antes de retirar el baño de enfriamiento, y la mixtura se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La mixtura se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad. La purificación del residuo por cromatografía en columna (0-20% EtOAc en Hex) proporcionó 4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (450 mg, 70%). ESI-MS *m/z* calculada 256,1, encontrada 257,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,57 minutos (ejecución en 3 minutos).

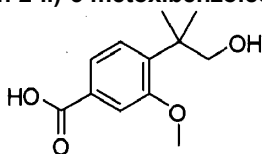
Paso 2:

A una solución de 4-(2-fluoro-2-metil-propoxi)-3-metoxi-benzoato de metilo (450 mg, 1,76 mmol) en MeOH (3,6 mL) y agua (900 µL) se añadió NaOH (210 mg, 5,27 mmol) y la mixtura se agitó a 40°C durante 1 hora. Se evaporó el MeOH y el pH de la solución se ajustó a 3 con HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se desecó para proporcionar ácido 4-(2-fluoro-2-metil-propoxi)-3-metoxibenzoico. ESI-MS *m/z* calculada 242,2, encontrada 243,7 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,25 minutos (ejecución en 3 minutos).

Ácido 3-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-benzoico

A una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (874 µL, 12,0 mmol) a 0°C se añadió NaH (60%, 520 mg, 13,0 mmol) y la mixtura se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, y luego a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La mixtura se enfrió a 0°C antes de añadir 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (2,59 g, 10,0 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mixtura se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. Se añadió al residuo NaOH triturado, seguido por agua (4 mL) y MeOH (20 mL). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el MeOH y el residuo se recogió en NaOH 1N (30 mL), y el pH se ajustó a pH 2 con HCl concentrado. Se vertió el precipitado, se lavó con agua (2x), a continuación con hexanos (2x) y se desecó para proporcionar ácido 3-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-benzoico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 5H).

El compuesto siguiente se sintetizó utilizando los procedimientos arriba descritos:
3-metoxi-4-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)benzoato de metilo.

Ácido 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzoico**Paso 1:**

Se combinaron ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,50 g, 6,49 mmol), K₂CO₃ (2,69 g, 19,5 mmol), y DMF (10 mL), y la mixtura se dejó en agitación durante 10 minutos. Se añadió gota a gota bromometilbenceno (849 gL, 7,14 mmol) y la mixtura se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mixtura de reacción se extinguió con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (5%-70% EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-bromo-3-metoxibenzoato de bencilo (91%). ESI-MS *m/z* calculada 320,0, encontrada 321,0/323,0 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 3,24 minutos (ejecución en 4 minutos).

Paso 2:

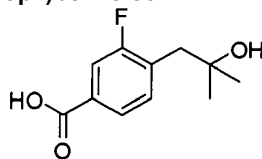
A un matraz purgado con nitrógeno se añadieron Pd($t\text{Bu}_3\text{P}$)₂ (26 mg, 0,050 mmol), ZnF₂ (52 mg, 0,50 mmol) y DMF (4 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos antes de añadir 4-bromo-3-metoxi-benzoato de bencilo (323 mg, 1,01 mmol), seguido por trimetil(2-metilprop-1-enoxi)silano (277 μL , 1,51 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla bruta se extinguió con salmuera y se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente para proporcionar 3-metoxi-4-(2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoato de bencilo. ESI-MS m/z calculada 312,4, encontrada 313,4 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 3,27 minutos (ejecución en 4 minutos).

Paso 3:

Se trató luego 3-metoxi-4-(2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoato de bencilo (bruto, del paso 2) con MeOH (2 mL) seguido por NaBH₄ (190 mg, 5,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de su extinción con salmuera, y se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron para proporcionar 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzoato de bencilo.

Paso 4:

Al 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzoato de bencilo bruto (del paso 3) se añadió THF (2 mL) seguido por NaOH acuoso (1,7 mL de 3,0 M, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 y se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para dar ácido 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzoico. ESI-MS m/z calculada 224,1, encontrada 224,2 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 2,46 minutos (ejecución en 4 minutos).

Ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzoico**Paso 1:**

Se añadió diazometil-trimetil-silano (11,6 mL de 2,0 M, 23,2 mmol) gota a gota a una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)acético (4,50 g, 19,3 mmol) en tolueno (7,7 mL) y MeOH (7,7 mL) en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Quedaba un color amarillo persistente después de la adición completa de diazometano. La reacción se extinguió luego con unas cuantas gotas de ácido acético y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando 0-100% EtOAc en hexanos para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)acetato de metilo (4,32 g, 91%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (d, J = 1,0 Hz, 2H).

Paso 2:

Se enfrió 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)acetato de metilo (4,00 g, 16,2 mmol) en THF (56 mL) en un baño de agua y hielo en atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió gota a gota bromo-metilmagnesio (16,2 mL de 3 M, 48,6 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas bajo enfriamiento en un baño de agua y hielo. La mezcla de reacción se extinguió luego con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando 0-15% EtOAc en hexanos para proporcionar 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metilpropan-2-ol (3,0 g, 75%) como un aceite claro e incoloro. ESI-MS m/z calculada 246,0, encontrada 231,1 (M+1)⁺. Tiempo de retención: 1,53 minutos (ejecución en 3 minutos). La m/z observada por LC/MS no exhibe la masa parental, sino el fragmento < 17. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 - 7,2,1 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 0,8 Hz, 6H).

Paso 3:

1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-2-metilpropan-2-ol (2,35 g, 9,51 mmol), diacetoxipaladio (214 mg, 0,951 mmol), 3-difenilfosfanilpropil-difenil-fosfano (404 mL, 0,951 mmol), y Et₃N (4,24 mL, 30,4 mmol) en DMF (26 mL) se trataron con MeOH (20,0 mL, 495 mmol). La vasija se cargó a 50 psi (344,5 kPa) con CO (266 mg, 9,51 mmol) y se venteó luego. Esta operación se repitió dos veces. La reacción se cargó a 50 psi (344,5 kPa) y se calentó a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se venteó y se repartió entre EtOAc/salmuera. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite anaranjado. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando 0-30% EtOAc en hexanos para proporcionar 3-fluoro-4-(2-

hidroxi-2-metilpropil]benzoato de metilo (1,83 g, 85%) ESI-MS m/z calculada 226,1, encontrada 227,5 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,29 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,88 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H).

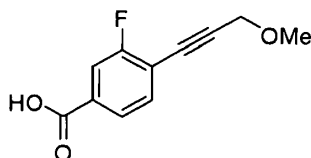
5

Paso 4:

Se disolvió 3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metil-propil]benzoato de metilo (1,59 g, 7,03 mmol) en THF (40 mL), agua (200 mL) y MeOH (21 mL) antes de añadir LiOH (1,01 g, 42,2 mmol). La mezcla de reacción se decantó a 55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se enfrió en un baño de agua y hielo, después de lo cual se trató con HCl 1 M hasta pH 3. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metil-propil]benzoico (999 mL, 67%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 212,1, encontrada 211,1 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 0,98 minutos (ejecución en 3 minutos), escaneado utilizando modo de ionización negativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

10

15

Ácido 3-fluoro-4-metoxiprop-1-inil]benzoico

20

Paso 1:

Se añadió DMF (desgasificado durante 30 min) a 4-bromo-3-fluoro-benzoato de metilo (2,50 g, 10,7 mmol), yoduro de cobre (I) (204 mg, 1,07 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (753 mg, 1,07 mmol) en un matraz bajo argón, y la reacción se enfrió a 0°C. Se añadió Et₃N (1,95 mL, 14,0 mmol) seguido por 3-metoxiprop-1-ino (997 µL, 11,8 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 60°C durante 70 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con soluciones de HCl 1M, NaOH al 10% y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó y se purificó con gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexanos para proporcionar 3-fluoro-4-(3-metoxiprop-1-inil]benzoato de metilo. ESI-MS m/z calculada 222,2, encontrada 223,2 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,53 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (ddd, J = 11,2, 8,8, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

25

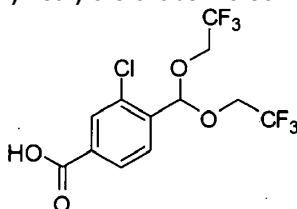
30

Paso 2:

A 3-fluoro-4-(3-metoxiprop-1-inil]benzoato de metilo (1,40 g, 6,30 mmol) en 15 mL de THF:MeOH 2:1 a la temperatura ambiente se añadió NaOH (1,89 mL de 4 M, 7,56 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora antes de eliminar los disolventes volátiles. El residuo se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 1M y se extrajo con éter (3x). Los extractos etéreos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar ácido 3-fluoro-4-(3-metoxiprop-1-inil]benzoico como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 208,2, encontrada 209,2 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,22 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

35

40

Ácido 4-(bis(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-3-clorobenzoico

45

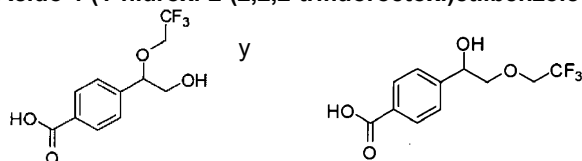
A una solución de 3-cloro-4-metil-benzoato de metilo (2,00 g, 10,8 mmol) y NBS (2,05 g, 11,5 mmol) en CCl₄ (9 mL) a reflujo se añadió AIBN (178 mg, 1,08 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas antes de añadir más AIBN (178 mg, 1,08 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas antes de enfriar la misma. La mezcla se calentó a sequedad, se repartió el residuo entre Et₂O y agua, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2x). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. La purificación del residuo por cromatografía en columna (0-30% EtOAc en Hex) proporcionó 3-cloro-4-(dibromometil]benzoato de metilo. ESI-MS m/z calculada 342,5, encontrada 342,9 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,96 minutos (ejecución en 3 minutos).

50

55

Paso 2:

A una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (109 μ L, 1,50 mmol) en DMF (2,63 mL) se añadió NaH (64 mg, 1,6 mmol). La
 5 mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir 3-cloro-4-(dibromometil)benzoato de
 metilo (342 mg, 1,00 mmol). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas antes de verterla en
 agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron
 (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El material se recogió en MeOH y se añadió NaOH en polvo (160 mg, 4,00
 10 mol), después de lo cual la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. La mixtura se evaporó y se trató
 con HCl 1 N (hasta que la solución era fuertemente ácida). El producto precipitado se lavó con agua y se secó para
 proporcionar ácido 4-(bis(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-3-clorobenzoico. ESI-MS m/z calculada 394,4, encontrada 394,5,1
 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,74 minutos (ejecución en 3 minutos).

Ácido 4-(1-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)benzoico y ácido 4-(2-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-benzoico**Paso 1:**

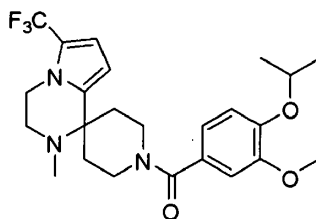
A una solución de 4-acetilbenzoato de metilo (8,91 g, 50,0 mmol) en AcOH (80 mL) se añadió Br_2 (2,71 mL, 52,5
 15 mmol) gota a gota. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mixtura se enfrió a 0°C y se
 filtró el sólido. El precipitado se lavó con MeOH 1:1 en agua y se desecó para proporcionar 4-(2-
 20 bromoacetil)benzoato de metilo (10,6 g, 82%) como un sólido de color canela. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 -
 8,12 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Paso 2:

A una solución agitada de 4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (0,59 g, 2,3 mmol) en MeOH (6 mL) a 0°C se añadió
 25 NaBH_4 (92 mg, 2,4 mmol) en porciones. Se retiró el baño de enfriamiento y la mixtura se agitó a la temperatura
 ambiente durante 1 h. Se añadió K_2CO_3 (317 mg, 2,30 mmol) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente
 durante 72 horas. Se vertió la mixtura en agua y se extrajo con Et_2O (3x). Se combinaron las capas orgánicas, se
 lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(oxiran-2-
 30 il)benzoato de metilo (370 mg, 30%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 178,2, encontrada 179,1 ($M+1$)⁺.
 Tiempo de retención: 1,14 minutos (ejecución en 3 minutos).

Paso 3:

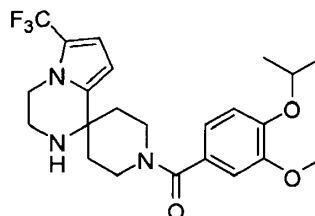
Se añadió NaH (10 mg, 0,24 mmol) a 2,2,2-trifluoroetanol (0,50 mL, 6,9 mmol). La mixtura se agitó durante 5
 35 minutos antes de la adición de 4-(oxiran-2-il)benzoato de metilo (36 mg, 0,20 mmol) y calentamiento a 70°C durante
 2 horas. Se añadió NaOH triturado (40 mg, 1,0 mmol) seguido por agua (0,1 mL) y la mixtura se agitó a 40°C durante
 3 horas. Se evaporó la mixtura y el residuo se repartió entre HCl 1N y EtOAc. Se separaron las capas, y la capa
 acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Se combinaron las capas orgánicas y se evaporaron a sequedad para
 40 proporcionar una mixtura de ácido 4-[1-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]benzoico y ácido 4-(2-hidroxi-1-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)etil)-benzoico (30 mg, 57%) como un aceite. ESI-MS m/z calculada 264,1, encontrada 265,1 ($M+1$)⁺.
 Tiempo de retención: 1,07 minutos (ejecución en 3 minutos).

(4-Isopropoxi-3-metoxifenil)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1-il)metanona

Una mixtura de 2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina] dihidrocloruro
 (69 mg, 0,20 mmol), ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico (42 mg, 0,20 mmol), HATU (76 mg, 0,20 mmol), Et_3N (112
 50 μ L, 0,80 mmol) y DMF (2 mL) se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 3 h. La mixtura se filtró y se
 purificó por HPLC preparatoria en fase inversa (10,99% ACN/agua). Las fracciones deseadas se concentraron para
 dar (4-isopropoxi-3-metoxifenil)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-
 1-il)metanona como un sólido amorfo blanco. ESI-MS m/z calculada 465,2, encontrada 466,3 ($M+1$)⁺; tiempo de

retención: 1,23 minutos (ejecución en 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,57 (dt, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,34 (t, $J = 5,4$ Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

5 **(4-Isopropoxi-3-metoxifenil)(6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1-il)metanona**



10 A una solución agitada de 6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina] dihidrocloruro (475 mg, 1,43 mmol), ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico (361 mg, 1,72 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (232 mg, 1,72 mmol) en CH_2Cl_2 (5,5 mL) a la temperatura ambiente se añadió 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (266 mg, 1,72 mmol) seguida por 4-metilmorfolina (786 μL , 7,15 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con HCl 0,1 N, NaOH 1 N, agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad.

15 El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)[6'-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona (623 mg, 96%). ESI-MS m/z calculada 451,2, encontrada 452,3 ($M+1$)+; tiempo de retención: 1,30 minutos (ejecución en 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,87 (s, 4H), 1,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

20

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando los procedimientos arriba descritos:

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
[(5aR,9aR)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrollo[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]-1'-il]-(4-terc-butil-3-metoxi-fenil)metanona	(5aR,9aR)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrollo[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
[(5aS,9aS)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrollo[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]-1'-il]-(4-terc-butil-3-metoxi-fenil)metanona	(5aS,9aS)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrollo[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-(2-metoxietil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-(2-metoxietil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2-bencilespiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	2-bencilespiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(4-etil-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-etil-3-metoxibenzoico
[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[2-(trifluorometoxi)fenil]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-(trifluorometoxi)benzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoico
(4-etil-3-metoxi-fenil)-[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-etil-3-metoxibenzoico
[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]-[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico
[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[2-(trifluorometoxi)fenil]metanona	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-(trifluorometoxi)benzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil-benzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-benzoico
[2-etil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	2-etil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(3-metil-4-metilsulfonil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metil-4-metilsulfonilbenzoico
N-metil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(metilsulfamoil)benzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(4-terc-butoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoico
(4-terc-butoxi-3-metoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoico
1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-carbonitrilo	2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-carbonitrilo	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(4-terc-butilsulfonilfenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
N-ciclopropil-4-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
N-ciclopropil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida		
N,2-dimetil-4-[2-metil-6-(trifluorometil) espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(trifluorometil) espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metil-4-(metilsulfamoil)-benzoico
(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-[6-(trifluorometil) espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil) espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-	ácido 3-etoxi-4-metoxibenzoico
(4-isopropoxifenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxibenzoico
8-quinolil-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido quinolina-8-carboxílico
(3-butoxi-4-metoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-butoxi-4-metoxibenzoico
(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-butoxi-3-metoxibenzoico
(4-metoxifenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metoxibenzoico
(4-quinolil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido quinolina-4-carboxílico
(3,4-dimetoxifenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3,4-dimetoxibenzoico
(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-etoxi-4-metoxibenzoico
(3-metoxi-4-propoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico
(3-metoxifenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxibenzoico
(4-isopropoxifenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxibenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(8-quinolil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido quinolina-8-carboxílico
(3-butoxi-4-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 3-butoxi-4-metoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	piperidina]	
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxibenzoico
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-butoxi-3-metoxibenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(m-tolil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metilbenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[2-(1-piperidil)-4-piridil]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-(1-piperidil)piridina-4-carboxílico
(3-clorofenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-clorobenzoico
(2-metoxifenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-metoxibenzoico
[4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzoico
(4-metoxifenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metoxibenzoico
(4-fluoro-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-quinolil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido quinolina-4-carboxílico
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-fenil]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxibenzoico
(3-metoxi-4-propoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-il]metanona		
N-etil-2-metil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(etilsulfamoil)-3-metil-benzoico
N-ciclopropil-2-metil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-3-metil-benzoico
N-isopropil-2-metil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(isopropilsulfamoil)-3-metil-benzoico
N,N,2-trimetil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(dimetilsulfamoil)-3-metil-benzoico
N,2-dimetil-4-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metil-4-(metilsulfamoil)-benzoico
(2-fenoxifenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fenoxibenzoico
(4-fenoxifenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-fenoxibenzoico
(2-fenilfenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fenilbenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(2-fenoxifenil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fenoxibenzoico
(4-clorofenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-clorobenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-fenoxifenil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-fenoxibenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-fenilfenil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-fenilbenzoico
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(2-fenilfenil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fenilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(p-tolil)metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metilbenzoico
N,N,2-trimetil-4-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(dimetilsulfamoil)-3-metilbenzoico
(2'-(ciclopropilmetil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-1-il)(4-isopropoxi-3-metoxifenil)metanona	2'-(ciclopropilmetil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
[3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]-(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-cloro-isopropoxi-fenil)-[3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
4-terc-butoxi-3-metoxi-fenil)-[3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
[3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]-1'-il]-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	3,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina]-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
N-ciclopropil-4-[4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
[7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[4,4-dimetil-6-	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	piperidina]	
[7-[etil(metil)amino]-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-[etil(metil)amino]-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]metanona	4,4-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[2,3-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1S)-1-metil-propoxi]benzoico
[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1R)-1-metil-propoxi]benzoico
[3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]fenil]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1S)-1-metil-propoxi]benzoico
[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1R)-1-metil-propoxi]benzoico
(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[7-[etil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-[etil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
(5-metil-7-pirrolidin-1-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-metil-7-pirrolidin-1-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[7-(etilamino)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-(etilamino)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[3'-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	3'-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
[7-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[7-(isopropilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 7-(isopropilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[5-ciclopropil-7-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-ciclopropil-7-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil]metanona	2-ciclopropil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil]metanona	2-ciclopropil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[2,3'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil]metanona	2,3'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxibenzoico
[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxi-fenil]-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxibenzoico
1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	N-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxamida	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(5-isopropoxi-6-metil-2-piridil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1-il]etanona		
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropilsulfonil-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropilsulfonil-2-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropilsulfonil-2-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxibenzoico
N,2-dimetil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metil-4-(metilsulfamoil)benzoico
N-ciclopropil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-terc-butilsulfonilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropilsulfonil-2-metil-	2,2-dimetil-1-(2-metil-espiro[3,4-	ácido 4-isopropilsulfonil-2-metil-

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	benzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
1-[1'-(4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-benzoico
1-[1'-(4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoico
4-[6-(2,2-dimetilpropanoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]-N,2-dimetil-bencenosulfonamida	2,2-dimetil-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-metil-4-(metilsulfamoi)-benzoico
1-[1'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropilsulfonil-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metil-benzoico
N-ciclopropil-4-[6-(2,2-dimetilpropanoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-(ciclopropilsulfamoi)-benzoico
1-[1'-(4-terc-butilsulfonilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	piperidina]-6-il)propan-1-ona	
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropilsulfonil-3-metil-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
4-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(5-isopropoxi-6-metil-2-piridil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]benzoico
N,2-dimetil-4-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metil-4-(metilsulfamoil)-benzoico
[4-(3-hidroxipropoxi)-3-dimetil-fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(3-hidroxipropoxi)-3-metilbenzoico
[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)benzoico
N-metil-4-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(metilsulfamoil)benzoico
[3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]benzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona		
(4-terc-butoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxi-benzoico
(4-ciclopropilsulfonilfenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-ciclopropilsulfonilbenzoico
(4-terc-butilsulfonilfenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butilsulfonilfenilbenzoico
[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benzoico
[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-Benzoico
[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)-benzoico
[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoico
[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
N-ciclopropil-4-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
(4-isopropilsulfonil-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-6-ciano-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxilato de etilo	6-ciano-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxilato de etilo	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
6-ciano-1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoi)-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxilato de etilo	6-ciano-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxilato de etilo	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
6-ciano-1'-(5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxilato de etilo	6-ciano-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-carboxilato de etilo	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
4-(6-acetil-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
1-[1'-(4-isopropilsulfonil-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]-[2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-il)metanona		
(4-isopropilsulfonil-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzil)-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(5aR,9aR)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopentiloxi)-3-metoxi-fenil)metanona	(5aR,9aR)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]	ácido 4-isopentiloxi-3-metoxibenzoico
[(5aS,9aS)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopentiloxi)-3-metoxi-fenil)metanona	(5aS,9aS)-espiro[5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[1,2-a]quinoxalina-4,4'-piperidina]	ácido 4-isopentiloxi-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[(3S)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	(3S)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[(3R)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	(3R)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(3S)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	(3S)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[(3R)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	(3R)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[(3S)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(3S)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(3R)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(3R)-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[(3S)-3-metil-6-	(3S)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[(3R)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(3R)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[(3S)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(3S)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[(3R)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(3R)-3-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1R,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1R,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
(1R,2'S)-2,2'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1R,2'S)-2,2'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1R,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1R,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1R,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1R,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1S,3'S)-2,3'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1S,3'S)-2,3'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1S,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	(1S,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]metanona	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]metanona	(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	benzoico
N-ciclopropil-4-[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxi-3-metil-fenil]metanona	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[(1R,2'S)-2,2'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenil]metanona	(1R,2'S)-2,2'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1S,2'R)-2,2'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxi-3-metoxi-fenil]metanona	(1S,2'R)-2,2'-dimetil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]metanona	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[(1R,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]metanona	(1R,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxi-3-metil-fenil]-metanona	(1S,3'R)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[(1R,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxi-3-metil-fenil]-metanona	(1R,3'S)-3'-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-2-metil-6-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-oxo-acetato de etilo	2-(2-metil-6-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2-oxo-acetato de etilo	ácido 4-isopropoxi-3-metoxi-benzoico
2-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-oxo-acetato de etilo	2-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2-oxo-acetato de etilo	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2-[1'-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-oxo-acetato de etilo	2-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2-oxo-acetato de etilo	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
2-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-	2-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-oxo-acetato de etilo	piperidina]-6-il)-2-oxo-acetato de etilo	
2-[1'-(4-isopropilsulfonil-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-oxo-acetato de etilo	2-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2-oxo-acetato de etilo	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico
2-[1'-(4-(ciclopropilsulfamoil)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-oxo-acetato de etilo	2-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2-oxo-acetato de etilo	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
[8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	8-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoil]-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-8-carbonitrilo	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil)metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(5-isopropoxi-6-metil-2-piridil)metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-	8-fluoro-2-metil-6-	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(2-metoxietoxi)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(2-metoxietoxi)benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-propoxibenzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-propoxibenzoico
4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]-N,N-dipropil-bencenosulfonamida	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(dipropilsulfamoil)benzoico
1-[1'-(4-butilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-butilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-fenilbenzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-propilbenzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-propilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-fenoxibenzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-fenoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopentiloxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopentiloxibenzoico
1-[1'-(4-butoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-butoxibenzoico
1-[1'-(4-terc-butilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-terc-butilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-(fenoximetil)benzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(fenoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-(1-piperidil)benzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1-piperidil)benzoico
1-[1'-(4-terc-butoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-terc-butoxibenzoico
1-[1'-(4-benciloxibenzoil)-2-metil-	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-	ácido 4-benciloxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-pentilbenzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-pentilbenzoico
1-[1'-(3,4-dietoxibenzoil)-2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3,4-dietoxibenzoico
1-[1'-(4-terc-butil-3-metoxi-benzoil)-2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-propoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-metoxi-3-propoxibenzoico
1-[1'-(4-butoxi-3-metoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-butoxi-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-propoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-isopropoxi-4-metoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-isopropoxi-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-butoxi-4-metoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-butoxi-4-metoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-hidrox-1-metiletil)benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1-hidrox-1-metiletil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isobutoxi-3-metoxi-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isobutoxi-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-etilbenzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-etilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-isobutoxi-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-etoxi-3-fluoro-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-etoxi-3-fluorobenzoico
1-[1'-(4-etil-3-metoxi-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-etil-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxibenzoil)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-bencilbenzoi)]-2-metil-Espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-bencilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropilfenil)metanona	(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-propoxifenil)metanona	(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-propoxibenzoico
4-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-N,N-dipropil-bencenosulfonamida	(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(dipropilsulfamoil)benzoico
(4-butilfenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-butilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-4-fenilfenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-fenilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 4-propilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-il)-(4-propilfenil)metanona	piperidina]	
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-fenoxifenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-fenoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopentiloxifenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopentiloxibenzoico
(4-butoxifenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-butoxibenzoico
(4-terc-butilfenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(fenoximetil)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(fenoximetil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(1-piperidil)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-piperidil)benzoico
(4-benciloxifenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-benciloxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-pentilfenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-pentilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-ciclohexilfenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-ciclohexilbenzoico
(4-terc-butil-3-metoxi-fenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-metoxi-3-propoxi-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metoxi-3-propoxibenzoico
(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-butoxi-3-metoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3-metoxi-4-propoxi-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico
(3-butoxi-4-metoxi-fenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-butoxi-4-metoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-[3-(metoxiprop-1-inil)benzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-il)-[3-fluoro-4-[3-(metoxiprop-1-inil)fenil]metanona	piperidina]	
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
4-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-N-etil-bencenosulfonamida	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(etilsulfamoil)benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxifenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isobutoxi-3-metoxi-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isobutoxi-3-metoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(difluorometilsulfonil)fenil]-metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(difluorometilsulfonil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(8-quinolil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido quinolina-8-carboxílico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(1-hidrox ciclopentil)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidrox ciclopentil)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-etil-3-metoxi-fenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-etil-3-metoxibenzoico
(4-bencilfenil)-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-bencilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3,4-dietoxifenil)metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3,4-dietoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metil-fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 4-isopropilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	piperidina]-6-il]etanona	
1-[2-metil-1'-(4-propoxibenzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-propoxibenzoico
4-(6-acetil-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-N,N-dipropil-bencenosulfonamida	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(dipropilsulfamoil)benzoico
1-[1'-(4-butilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-butilbenzoico
1-[2-metil-1'-(4-fenilbenzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-fenilbenzoico
1-[2-metil-1'-(4-propilbenzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-propilbenzoico
1-[2-metil-1'-(4-fenoxibenzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-fenoxibenzoico
1-[1'-(4-isopentiloxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-isopentiloxibenzoico
1-[1'-(4-butoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-butoxibenzoico
1-[1'-(4-terc-butilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-terc-butilbenzoico
1-[2-metil-1'-(4-(fenoximetil)benzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(fenoximetil)-benzoico
1-[2-metil-1'-(4-(1-piperidil)benzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(1-piperidil)benzoico
1-[1'-(4-benciloxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-benciloxibenzoico
1-[2-metil-1'-(4-pentilbenzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-pentilbenzoico
1-[1'-(4-ciclohexilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
1-[1'-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-propoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-metoxi-3-propoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-6-il]etanona		
1-[1'-(4-butoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4- butoxi-3-metoxibenzoico
1-[1'-(3-metoxi-4-propoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico
1-[1'-(3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)-etoxi]benzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-(3-metoxiprop-1-inil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-fluoro-4-(3-metoxiprop-1-inil)benzoico
1-[1'-(4-etilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-etilbenzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
4-(6-acetil-3-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-N-etil-bencenosulfonamida	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(etilsulfamoil)benzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluoro-metil)-benzoico
1-[1'-(4-isopropoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-isobutoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-isobutoxi-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-(difluorometilsulfonil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(difluorometilsulfonil)-benzoico
1-[2-metil-1'-(quinolina-8-carbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido quinolina-8-carboxílico
1-[1'-(4-(1-hidroxiciclopentil)benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)-benzoico
1-[1'-(3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metoxi-4-[(1S)-1-metil-propoxi]-benzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
a)pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona		
1-[1'-(4-etil-3-metoxi-benzoil-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-etil-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-bencilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-bencilbenzoico
1-[1'-(3,4-dietoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3,4-dietoxibenzoico
1-[1'-(4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]benzoico
1-[1'-(3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]benzoico
2-isopropoxi-5-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]benzonitrilo	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-(trifluorometoxi)benzoil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(2-hidroxi-2-metil-propil)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxifenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxibenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 4-propoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-il]-[4-propoxifenil]metanona	piperidina]	
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(2-metoxietoxi)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-metoxietoxi)benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metil-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-3-metilbenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)benzoico
(3-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[8-fluoro-(2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3-metoxi-[4-propoxi-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1S)-1-metilpropoxi]benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-benzoico
(4-terc-butoxi-3-metoxi-fenil)-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-terc-butoxi-3-metoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isobutoxi-3-metoxi-fenil)metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isobutoxi-3-metoxibenzoico
[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(difluorometoxi)-3-metoxibenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metil-fenil)metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metilbenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(5-isopropoxi-6-metil-2-piridil)metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
N-ciclopropil-4-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)benzoico
4-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]-N-metilbencenosulfonamida	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(metilsulfamoil)benzoico
[4-(difluorometilsulfonil)fenil]-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(difluorometilsulfonil)benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropilsulfonilfenil)metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropilsulfonilbenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropilsulfonil-3-metil-fenil)metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropilsulfonil-3-metilbenzoico
[8-fluoro-2-metil-6-	8-fluoro-2-metil-6-	ácido 6-isopropoxipiridina-3-

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(6-isopropoxi-3-piridil)metanona	(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	carboxílico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]benzoico
1-[1'-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoi]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[2-metil-1'-[4-(1-piperidil)benzoi]espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	ácido 4-(1-piperidilbenzoico
1-[1'-(4-ciclopropilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-ciclopropilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isobutilbenzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-isobutilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(3-metil-4-fenil-benzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-metil-4-fenilbenzoico
1-[1'-[4-(2,2-dimetilpropoxi)benzoi]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)benzoico
5-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]-2-isopropoxi-benzonitrilo	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico
(4-etil-3-metoxi-fenil)-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-etil-3-metoxibenzoico
(4-ciclopropilfenil)-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-	ácido 4-ciclopropilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	
1-[1'-(4-(ciclopropilmetoxi)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-fenil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropil-3-metilsulfonil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropil-3-metilsulfonilbenzoico
1-[1'-(4-ciclohexilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-hidrox ciclopentil)-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1-hidrox ciclopentil)-3-metilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)benzoico
5-(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-2-isopropoxi-benzonitrilo	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(3-metil-4-fenil-fenil]metanona	6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metil-4-fenilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanona	6-cloro-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(trifluorometoxi)-benzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-ciclopropilfenil]metanona	6-cloro-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-ciclopropilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isobutilfenil]metanona	6-cloro-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isobutilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-1'-il)-(4-isobutilfenil)metanona	piperidina]	
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metanona	6-cloro-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-(hidroximetil)-4-iso-propoxi-benzoico
1-[1'-(4-(ciclopropilmetoxi)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-fenil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-fenilbenzoico
1-[2-metil-1'-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico
1-[1'-(4-(2,2-dimetilpropoxi)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)benzoico
5-(6-acetil-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil)-2-isopropoxi-benzonitrilo	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico
1-[2-metil-1'-(3-metil-4-fenil-benzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metil-4-fenilbenzoico
1-[2-metil-1'-(4-(trifluorometoxi)benzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico
1-[1'-(4-ciclopropilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-ciclopropilbenzoico
1-[1'-(4-isobutilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isobutilbenzoico
(6-cloro-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-[4-[(4-metil-1-piperidil)sulfonyl]fenil]metanona	6-cloro-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-[(4-metil-1-piperidil)-sulfonyl]-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-[(4-metil-1-piperidil)sulfonyl]benzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-[(4-metil-1-piperidil)-sulfonyl]-benzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	piperidina]-6-il)etanona	
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isobutoxibenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isobutoxibenzoico
(4-ciclohexilfenil)-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanol	ácido 4-ciclohexilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-ciclohexilbenzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopentiloxi-3-metoxi-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-isopentiloxi-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopentiloxibenzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-	ácido 4-isopentiloxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	etanona	
[3-fluoro-4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxiciclo-butil)-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metil-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metil-benzoico
[8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxi-fenil]metanona	8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)-3-metoxi-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-hidroxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-hidroxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico
(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6,7-bis(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	[2-metil-6,7-bis(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
1-[2-metil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoi]espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1,2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido [4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
1-[2-metil-1'-[4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzoi]espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1,2-metilespiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido [4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-benzoico
(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-(2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(4-ciclohexilfenil)-(2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-ciclohexilbenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-(2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	2-metil-6-metilsulfonil-espiro[3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoi]-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-(1-	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
hidroxi-1-metiletil)benzoil]-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	metiletil)-benzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(2-fluoro-4-metoxi-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-etoxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-etoxibenzoico
1-[1'-(4-terc-butil-3-metoxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il)-etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-ciclohexilbenzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il)etanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
1-[1'-(4-ciclohexilbenzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-metil)-benzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
1-[1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-trifluorometil)benzoil)-3,3-	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	piperidina]-7-il]etanona	
1-[1'-(4-isopropoxi-3-trifluorometil)benzoi]-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-terc-butil-3-metoxi-benzoi)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
1-[1'-(4-terc-butil-3-metoxi-benzoi)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(2-fluoro-4-Metoxi-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-isopropoxi-3-metil-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(2-fluoro-4-Isopropoxi-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-Metil-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-isopropoxi-benzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrolol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-7-il]etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
1-[1'-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-Fluoro-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-benzoico
1-[1'-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-Fluoro-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-benzoico
1-[1'-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-Fluoro-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-2,4,4-trimetil-Espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-Espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-Espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-Isopropoxi-benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-Espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(7,8-difluoro-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona	7,8-difluoro-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
(7,8-difluoro-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopentiloxifenil)-metanona	7,8-difluoro-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-isopentiloxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-Metiletil)benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-(1-Hidroxi-1-metiletil)benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-Benzoil)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
1-[1'-(4-ciclohexilbenzoi)-2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4,4-trimetil-espiro[3H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
1-[1'-(4-hidroxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-hidroxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoi)-2-metil-Espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-metoxi-3-trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoi)-2-metil-Espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxi)benzoico
1-[1'-(2-fluoro-4-metoxi-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico
2,2-dimetil-1-[2-metil-1'-(3-Metil-4-metilsulfonil-Benzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-Piperidina]-6-il]propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-metil-4-metilsulfonilbenzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-isopropoxi-benzoi)-2-metil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
1-[1'-(4-isopropilsulfonilbenzoi)-2-Metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isopropilsulfonilbenzoico
1-[1'-(4-isopentiloxibenzoil)-2-Metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isopentiloxibenzoico
1-[1'-(4-etilsulfonil-3-metil-benzoi)-2-Metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-etilsulfonil-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona		
2,2-dimetil-1-[2-metil-1'-[4-(trifluorometilsulfonyl)benzoil]espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-(trifluorometilsulfonyl)-benzoico
1-[1'-[7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 7-(difluorometil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
1-[1'-[4-isobutilsulfonylbenzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-isobutilsulfonylbenzoico
1-[1'-[4-(1,1-dimetilpropilbenzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(1,1-dimetilpropil)benzoico
1-[1'-[4-(1,1-dimetilpropilbenzoil)-2-metil-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1,1-dimetilpropil)benzoico
1-[1'-[4-(1,1-dietilpropilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1,1-dietilpropil)benzoico
1-[1'-[4-(1,1-dimetilpropilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1,1-dimetilpropil)benzoico
1-[1'-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-Trifluoropropoximetil)-benzoico
1-[1'-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoximetilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-Trifluoroetoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetilbenzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-[4-2,2,2-trifluoroetoximetilbenzoil]espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-2,2,2-trifluoroetoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoximetilbenzoil)-2-	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-Trifluoroetoximetil)-benzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona		
1-(3,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
1-[3,3-dimetil-1'-[4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzoil]espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-Trifluoro-propoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzoil]-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-Trifluoro-etoximetil)-benzoico
1-[1'-[4-[bis(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-cloro-benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-[bis(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-clorobenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-hidroxi-3-metil-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoroetanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	2,2-dimetil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-hidroxi-4-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(2-fluoro-5-	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-	ácido 2-fluoro-5-hidroxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
hidroxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(4-tetrahidropiran-4-iloxibenzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-tetrahidropiran-4-iloxibenzoico
1-[1'-(4-cloro-3-hidroxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-cloro-3-hidroxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-hidroxi-2-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-fluoro-3-hidroxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-cloro-3-metil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-cloro-3-metilbenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)benzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)benzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-metoxi-3-metil-fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-etoxi-3-metil-fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-etoxi-3-metilbenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)metanona	dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(5-fenilpiridina-2-carbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-fenilpiridina-2-carboxílico
1-[3,3-dimetil-1'-(5-fenilpiridina-2-carbonil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-fenilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-fenil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-fenil-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-metoxi-4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-hidroxi-4-fenil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-hidroxi-4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-hidroxi-4-fenil-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-hidroxi-4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-fenil-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-fluoro-4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-fluoro-4-fenil-benzoil)-3,3-dimetil-espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-fluoro-4-fenilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3R)-1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3R)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
1-[(3R)-1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3R)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3R)-1'-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3R)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3R)-1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3R)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-(3-metil-4-(trifluorometil)benzoil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metil-4-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(4-etoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-etoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-4-metilpiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-isopropoxi-4-metilpiridina-2-carboxílico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
(3-cloro-4-metoxi-fenil)-[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
(4-ciclohexilfenil)-[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	ciclopropil-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-ciclohexilbenzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]metanona	ciclopropil-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-[4-metoxi-3-metil-benzoil)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
1-[(3S)-1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanona		
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(2-fluoro-2-metil-propoxi)-3-metoxi-fenil]-metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metoxibenzoico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[5-isopropoxi-4-metil-2-piridil]metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-isopropoxi-4-metilpiridina-2-carboxílico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-metoxi-3-metilfenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-metanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[2-fluoro-4-isopropoxi-fenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-metanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-metanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-isopropoxi-3-metil-fenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-fluoro-4-isopropoxi-fenil]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	ciclopropil-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico
(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	ciclopropil-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
[6-(ciclopropanocarbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-hidroxi-3-metil-fenil]metanona	ciclopropil-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-propan-1-ona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona		
1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-propan-1-ona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-propan-1-ona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
1-[1'-(4-hidroxi-3-metil-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-propan-1-ona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-hidroxi-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-propan-1-ona	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico
1-[1'-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2-metil-propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
2-metil-1-[2-metil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoi)]-espiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]propan-1-ona	2-metil-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)propan-1-ona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
[1'-(4-metoxi-3-metilbenzoi)]-2-metil-espiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-fenil-metanona	(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-fenil-metanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoi)]-2-metil-espiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-fenil-metanona	(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-fenil-metanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoi)]-2-metil-espiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-fenil-metanona	(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-fenil-metanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
[1'-(4-hidroxi-3-metilbenzoi)]-2-metil-espiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-fenil-metanona	(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-fenil-metanona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(6-isopropoxi-5-metilpiridina-3-carbonil)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 6-isopropoxi-5-metilpiridina-3-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-hidroxi-3-isopropil-benzoi)]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-hidroxi-3-isopropilbenzoico
1-[1'-(5-etilpiridina-2-carbonil)]-2-metil-espiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico
1-[(3S)-1'-(3-cloro-4-hidroxi-benzoi)]-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico

ES 2 573 497 T3

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	etanona	
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(4-hidroxi-3-metil-benzoi)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)benzoi)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-benzoico
1-[(3S)-1'-(4-terc-butilsulfonilbenzoi)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
1-[(3S)-1'-(2-(difluorometoxi)benzoi)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 2-(difluorometoxi)benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(3-fluoro-4-isopropoxi-benzoi)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(2-metoxi-3-metil-benzoi)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico
1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoi)-2-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico
1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-(4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoi)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(3-fluoro-2-metoxi-benzoi)-2,3-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(5-metoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro-[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-[1'-(5-metoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-hidroxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 5-hidroxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-	1-(2-metilespiro[3,4-	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	carboxílico
1-[1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isobutoxipiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 5-isobutoxipiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 5-isopentiloxipiridina-2-carboxílico
[4-metoxi-3-(trifluorometilfenil)fenil]-(2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona	(1-metilciclopropil)-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-[4-[1-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-[1-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-[4-[2-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-[2-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropilsulfonilbenzoil)-3,3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-isopropilsulfonilbenzoico
1-[3,3-dimetil-1'-[4-(trifluorometilsulfonil)benzoil]espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(trifluorometilsulfonil)-benzoico
N-ciclopropil-4-[3,3-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
1-[1'-(4-terc-butilsulfonilbenzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(4-isopropilsulfonilbenzoil)-2,3-dimetilespiro[3,4-	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-	ácido 4-isopropilsulfonilbenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	etanona	
1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(trifluorometilsulfonyl)benzoil]espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(trifluorometilsulfonyl)-benzoico
N-ciclopropil-4-[(3S)-2,3-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-ciclopropilsulfamoil)benzoico
1-[1'-(5-ciclohexilpiridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-etanona	ácido 5-ciclohexilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-(2-fluorofenil)piridina-2-carbonil)-(2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-etanona	ácido 5-(2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-[4-(1-hidroxil-1-metiletil)benzoil]-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(1-hidroxil-1-metiletil)-benzoico
[4-(1-hidroxil-1-metil-etil)fenil]-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 4-(1-hidroxil-1-metiletil)-benzoico
(5-metoxi-6-metil-2-piridil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
(3-cloro-4-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
(4-hidroxil-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 4-hidroxil-3-metilbenzoico
N-ciclopropil-4-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]bencenosulfonamida	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 4-(ciclopropilsulfamoil)-benzoico
(3-cloro-4-hidroxil-fenil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)metanona	ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico
[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(trifluorometilsulfonyl)fenil]-metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-metanona	ácido 4-(trifluorometilsulfonyl)-benzoico
[3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-	(1-metilciclopropil)-(2-	ácido 3-(hidroximetil)-4-isopropoxi-

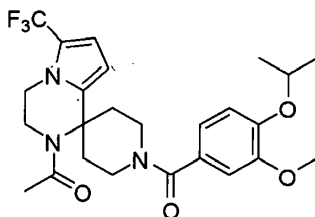
Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
fenil]-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	benzoico
(2-fluoro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
(4-metoxi-2-metil-fenil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-metoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
(4-terc-butilsulfonilfenil)-[2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona	(1-metilciclopropil)-2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]metanona	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
1-[1'-(4-ciclopropilsulfonilbenzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-etanona	ácido 4-ciclopropilsulfonilbenzoico
1-[(3S)-1'-(4-ciclopropilsulfonilbenzoil)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-[(3S)-2,3-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-ciclopropilsulfonilbenzoico
1-[1'-(4-ciclopropilsulfonilbenzoil)-3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(3,3-dimetilespiro[2,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-ciclopropilsulfonilbenzoico
[4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]fenil]-trifluorometanosulfonato	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(trifluorometilsulfonilo)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-2,4-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
piperidina]-6-il]etanona		
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopentiloxibenzoil)-2,4-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-isopentiloxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-2,4-dimetil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
1-[2,4-dimetil-1'-(4-3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-isopentiloxipiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico
1-[1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopentiloxibenzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopentiloxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-1'-(4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-metoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
1-[1'-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-cloro-4-isopropoxibenzoico

Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
etanona		
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-isopentiloxipiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-metoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-5-[1'-(5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-isopropoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metoxi-piridina-2-carbonil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 5-isopropoxi-6-metoxipiridina-2-carboxílico
[8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(5-isopropoxi-6-metoxi-2-piridil)metanona	8-cloro-2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]	ácido 5-isopropoxi-6-metoxipiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil)-2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil)-4-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(4-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil)-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)etanona	ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico
[4-[2,4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]fenil]-trifluorometanosulfonato	1-(2,4-dimetilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	ácido 4-(trifluorometil-sulfonilo)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(4-	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-	ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico

ES 2 573 497 T3

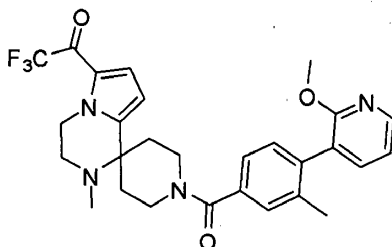
Nombre de Compuesto	Nombre de amina	Nombre de ácido
metoxi-3-metil-benzoil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	
1-[(3S)-1'-(3-cloro-4-metoxi-benzoil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-cloro-4-metoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoil]-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-metoxi-3-(trifluorometil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(3-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 3-fluoro-4-isopropoxibenzoico
1-[(3S)-1'-(4-terc-butilsulfonilbenzoil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il)-2,2,2-trifluoro-etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-terc-butilsulfonilbenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-benzoil]-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoxi-metil)-benzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(5-metoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 5-metoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(2-fluoro-4-isopropoxi-benzoil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico
2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-3-metil-espiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	2,2,2-trifluoro-1-[(3S)-3-metilespiro[3,4-dihidro-2H-pirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 5-isopentiloxipiridina-2-carboxílico
N-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]-N-tiazol-2-il-bencenosulfonamida	2,2,2-trifluoro-1-(2-metilespiro[3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona	ácido 4-[metil(tiazol-2-il)sulfamoil]-benzoico
1-(1-(4-bromo-3-metilbenzoil)-2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona	2,2,2-trifluoro-1-(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-6-il)-etanona	ácido 4-bromo-3-metilbenzoico
(2-cloropiridin-3-il)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]-1-il)metanona	2'-metil-6'-(trifluorometil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrol[1,2-a]pirazina]	ácido 2-cloronicotínico

1-(1-(4-isopropoxi-3-metoxibenzoil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]-pirazina]-2'-il)etanona

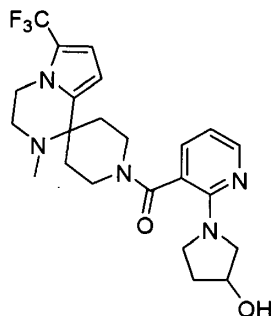
- 5 Se añadió cloruro de acetilo (158 μ L, 2,22 mmol) gota a gota a una mezcla de (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona (100 mg, 0,222 mmol) y piridina (1 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas a la temperatura ambiente antes de repartirla entre acetato de etilo y HCl 1 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con HCl 1N, agua, y luego salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.
- 10 El residuo se recogió en DMF y se purificó por HPLC preparativa (10-99% ACN/agua con modificador de formiato de amonio) para proporcionar 1-[1'-(4-isopropoxi-3-metoxi-benzoil)-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-2-il]etanona (60 mg, 53%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calculada 493,2, encontrada 494,7 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,70 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, s, 5H), 3,79 (s, 2H), 3,70 - 3,52 (m, J = 31,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
- 15

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando el procedimiento arriba descrito: 1-(4-isopropoxi-3-metoxibenzoil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-2'-carboxilato de metilo y 1-(4-isopropoxi-3-metoxibenzoil)-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-2'-carboxilato de etilo.

20

2,2,2-Trifluoro-1-[1'-[4-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona

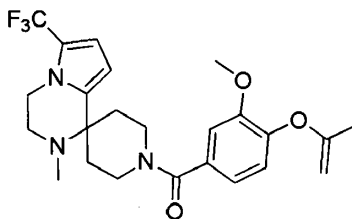
- 25 A un microtubo con Pd(dppf)Cl₂ (5,5 mg, 0,75 mmol) se añadió ácido 2-metoxipiridin-3-il-borónico (0,10 mmol) en NMP (0,2 mL), seguido por una solución de 1-(1-(4-bromo-3-metilbenzoil)-2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il)-2,2,2-trifluoroetanona (0,75 mmol) en DMF (0,3 mL) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 4 mmol).
- 30 La mezcla de reacción se agitó mediante sacudidas a 80°C durante 16 horas. La filtración seguida por purificación utilizando HPLC preparativa (1-99% ACN en agua (modificador HCl)) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[4-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona. ESI-MS m/z calculada 526,2, encontrada 527,3 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 1,38 minutos (ejecución en 3 minutos).
- 35 Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando el procedimiento arriba descrito:
- 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo,
- 1-[1'-[4-(1-etilimidazol-4-il)-3-metil-benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo [1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona,
- 40 1-[1'-[4-(3-clorofenil)-3-metil-benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona,
- 2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-[3-metil-4-(2-metilpirazol-3-il)benzoil]espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona,
- 45 N-[5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]fenil]-2-piridil]acetamida,
- 1-[1'-[4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-3-metil-benzoil]-2-metil-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona,
- 2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-[3-metil-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona,
- 50 2,2,2-trifluoro-1-[2-metil-1'-[3-metil-4-pirimidin-5-il-benzoil]espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona.

(2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1-il]metanona

5 Una mezcla de (2-cloro-3-piridil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona (0,1 mol) y pirrolidin-3-ol (0,3 mmol) DMF (0,5 mL) se agitó a 80°C durante 16 horas. Se añadió pirrolidin-3-ol adicional (0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 150°C durante 16 horas. Se filtró la mezcla y se sometió a HPLC preparativa (10-90% ACN en agua) para proporcionar (2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[2,2-a]pirazina]-1-il]metanona. ESI-MS m/z calculada 463,5, encontrada 464,3 ($M+1$)⁺. Tiempo de retención: 0,75 minutos (ejecución en 3 minutos).

Los compuestos siguientes se sintetizaron utilizando el procedimiento arriba descrito:

(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1-il]metanona y (2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)(2'-metil-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-1-il]metanona.

2,2,2-Trifluoro-1-(1-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)benzoil)-2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,1'-pirrolo[1,2-a]pirazina]-6'-il]etanona**Paso 1:**

Se añadió 4-metilmorfolina (1,59 mL, 14,4 mmol) a una mezcla de 2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]dihidrocloreto (1,00 g, 2,89 mmol), ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (486 mg, 2,89 mmol), EDCI (831 mg, 4,33 mmol), HOBt (585 mg, 4,33 mmol) y DMF (10 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante una noche antes de enfriarla a la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna (0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona (690 mg, 58%). ESI-MS m/z calculada 423,2, encontrada 424,1 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,16 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,62 - 6,56 (m, 1H), 6,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 17,1, 7,3 Hz, 2H), 2,26 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 0,8 Hz, 6H).

Paso 2:

Una mezcla de Cs₂CO₃ (115 mg, 0,354 mmol), acetilacetona (12 µL, 0,12 mmol), CuCl (5,8 mg, 0,059 mmol) y THF (2,5 mL) en un vial se agitó a la temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona (100 mg, 0,236 mmol) y luego 2-bromoprop-1-eno (27 µL, 0,31 mmol). El vial se tapó y se calentó a 130°C durante una noche. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (4-isopropeniloxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona (8,9 mg, 8%). ESI-MS m/z calculada 463,2, encontrada 464,3 ($M+1$)⁺; tiempo de retención: 1,47 minutos (ejecución en 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H),

3,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,40 (m, 2H), 3,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,00 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,83 (s, 2H).

La Tabla 2 siguiente proporciona los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1.

5

Tabla 2.

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
1	454,50	1,61	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,01 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 - 1,65 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
2	498,20	2,57	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,11 - 6,97 (m, 3H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,69 (m, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,52 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 1,82 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
3	484,40	2,83	
4	466,30	1,63	
5	408,20	2,38	
6	478,50	1,55	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,26 (m, 1H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,19 (m, 4H), 3,19 - 3,01 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,45 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H).
7	485,50	1,24	
8	546,70	1,64	
9	500,50	1,51	
10	416,50	1,05	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,78 - 4,64 (m, 1H), 4,38 - 4,03 (m, 1H), 3,78 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (c, J = 11,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,03 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
11	484,50	1,32	
12	462,50	1,64	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (c, J = 4,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 3,11 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,45 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,80 (t, J = 12,6 Hz, 2H).
13	535,50	1,40	
14	464,50	1,47	
15	465,50	1,35	
16	510,70	1,74	
17	548,50	1,73	
18	454,50	2,97	
19	442,50	1,26	
20	414,18	2,84	
21	509,50	1,36	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
22	437,10	1,27	
23	510,50	2,68	
24	451,20	1,73	
25	420,22	2,21	
26	434,50	1,54	
27	470,50	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,48 - 3,25 (m, 4H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1 H), 1,86 - 1,68 (m, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H).
28	511,70	1,23	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,04 - 7,00 (m, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,98 - 5,86 (m, 1 H), 4,72 - 4,26 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 - 3,07 (m, 6H), 2,46 - 1,88 (m, 6H), 1,71 - 1,46 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,34 - 1,12 (m, 3H).
29	480,30	1,70	
30	458,30	1,45	
31	428,50	1,22	
32	430,23	2,75	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1 H), 4,63 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,64 - 3,41 (m, 2H), 3,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 1 H), 2,41 (s, 3H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,95 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,74 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 0,68 - 0,60 (m, 4H).
33	525,50	1,41	
34	424,24	2,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,54 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1 H), 5,20 - 4,36 (m, 3H), 4,19 - 3,99 (m, 1H), 3,92 - 3,37 (m, 4H), 3,20 - 2,93 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 - 2,14 (m, 4H), 1,95 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).
35	468,20	4,64	
36	430,19	2,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,86 - 4,60 (m, 1H), 4,48 - 4,08 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,62 - 2,81 (m, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H).
37	484,40	1,54	
38	446,26	2,26	
39	458,70	1,53	
40	482,50	1,56	
41	532,50	1,62	
42	408,50	1,24	
43	456,50	1,42	
44	450,30	1,10	
45	436,20	2,13	
46	494,30	1,69	
47	476,50	1,52	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
48	534,20	1,25	
49	429,70	1,17	
50	464,50	1,42	
51	489,50	1,54	
52	510,70	1,64	
53	511,70	1,28	
54	476,50	1,76	
55	496,20	1,79	
56	438,28	2,52	
57	454,50	1,51	
58	458,40	1,55	
59	534,50	2,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,04 - 6,87 (m, 3H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 - 3,12 (m, 5H), 2,33 - 2,21 (m, 4H), 2,17 - 1,65 (m, 3H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
60	480,40	3,01	
61	518,20	1,17	
62	476,50	1,81	
63	393,50	0,99	
64	518,30	1,66	
65	446,17	2,37	
66	460,50	1,64	
67	422,50	1,51	
68	450,14	2,52	
69	504,50	1,54	
70	450,50	1,46	
71	496,70	1,69	
72	548,30	1,28	
73	400,20	2,57	
74	478,20	0,98	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,86 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (d, J = 24,3 Hz, 4H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,25 (s, 1H).
75	524,00	1,69	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,07 - 7,95 (m, 1 H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1 H), 3,57 - 3,08 (m, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1 H), 2,01 - 1,66 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,56 - 0,32 (m, 4H).
76	511,50	4,41	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 - 4,66 (m, 1H), 4,41 - 4,16 (m, 1H), 3,58 - 2,99 (m, 3H), 2,91 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 1,99 - 1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
77	484,50	6,20	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
78	444,20	2,34	
79	446,50	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,15 (m, 1 H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,46 - 3,32 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,23 - 3,08 (m, 1 H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,57 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,29 - 1,98 (m, 2H), 1,90 - 1,63 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
80	480,50	1,57	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,07 - 6,91 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,18 - 6,04 (m, 1H), 5,14 - 4,73 (m, 1 H), 4,66 - 4,58 (m, 1 H), 4,57 - 4,19 (m, 1 H), 4,19 - 3,99 (m, 1H), 3,93 - 3,71 (m, 5H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,40 - 3,26 (m, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
81	484,40	5,39	
82	446,26	2,37	
83	452,20	1,16	
84	436,50	1,06	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 6,98 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 6,00 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 3H), 2,27 - 2,00 (m, 2H), 1,90 (s, 1 H), 1,73 (s, 1 H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).
85	496,70	1,51	
86	432,26	2,02	
87	448,20	1,69	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,07 - 6,90 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,18 - 6,03 (m, 1H), 5,14 - 4,74 (m, 1H), 4,67 - 4,52 (m, 1H), 4,54 - 4,14 (m, 1H), 4,18 - 3,94 (m, 1H), 3,89 - 3,69 (m, 5H), 3,60 - 3,37 (m, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 3,17 - 2,99 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 1 H), 1,96 - 1,71 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
88	484,40	5,32	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,19 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,12 - 3,56 (m, 1 H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 7H), 2,73 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 6H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
89	449,20	1,07	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 1 H), 6,25 - 6,10 (m, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,37 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 1 H), 3,51 (s, 1 H), 3,35 (s, 1 H), 3,35 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).
90	508,70	1,52	
91	470,50	1,49	
92	422,29	2,67	
93	526,30	1,65	
94	515,29	2,43	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,9, 1,6 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,99 (s, 2H), 3,72 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,37 (t, J = 80,3 Hz, 5H), 2,43 (d, J = 16,6 Hz, 5H), 2,25 - 1,83 (m, 3H), 1,65 (d, J = 0,8 Hz, 7H), 1,29 - 1,20 (m, 5H).
95	488,50	1,46	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 - 6,52 (m, 1 H), 6,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,13 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,30 - 3,03 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,88 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H).

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
96	516,50	1,44	
97	478,20	1,01	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 6,57 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,45 - 4,25 (m, 1 H), 3,92 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 - 2,97 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).
98	450,50	1,21	
99	408,10	1,20	
100	470,50	1,58	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,3 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,50 - 4,18 (m, 3H), 3,54 - 2,99 (m, 5H), 2,58 - 2,47 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,65 (m, 7H), 1,50 - 1,16 (m, 5H).
101	488,50	1,84	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,48 (s, 1 H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,46 (s, 1 H), 3,29 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,61 - 2,28 (m, 7H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 2,01 (s, 1 H), 1,88 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,60 (s, 1H).
102	538,00	1,81	
103	546,70	1,63	
104	420,10	2,45	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,06 - 6,90 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,05 (m, 1 H), 5,11 - 4,71 (m, 1 H), 4,65 - 4,55 (m, 1 H), 4,53 - 4,25 (m, 1 H), 4,14 - 4,03 (m, 1 H), 3,88 - 3,69 (m, 5H), 3,58 - 3,43 (m, 1 H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,27 - 2,10 (m, 1 H), 2,00 - 1,69 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
105	484,60	4,79	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,71 - 4,56 (m, 1 H), 4,32 - 3,90 (m, 1 H), 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,18 (m, 5H), 3,18 - 3,02 (m, 1 H), 2,19 - 1,68 (m, 11 H), 1,57 - 1,36 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
106	490,40	4,35	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,74 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,12 (m, 3H), 3,65 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 2,94 (m, 3H), 2,73 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
107	458,20	1,49	
Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
108	454,50	1,51	
109	392,50	1,31	
110	436,20	1,92	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,46 - 4,20 (m, 1H), 4,13 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,24 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,18 - 2,93 (m, 1 H), 2,29 (s, 3H), 2,23 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
111	480,30	1,37	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (ddd, J = 12,5, 9,5, 1,5 Hz, 2H), 6,29 (s, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 3,93 (s, 2H), 3,53 (d, J = 31,9 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 38,8 Hz, 3H), 2,65 (dt, J = 11,8, 8,8 Hz, 2H), 2,50 - 2,33 (m, 6H), 2,27 - 2,07 (m, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 1H).
112	484,30	1,34	

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
113	492,50	2,82	
114	578,50	1,62	
115	508,70	1,58	
116	464,30	0,75	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,28 - 7,20 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,56 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,34 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
117	478,30	1,64	
118	484,70	1,32	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,19 - 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,02 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,71 - 4,50 (m, 1 H), 4,46 - 4,23 (m, 2H), 4,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,88 - 3,62 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,59 - 2,44 (m, 2H), 2,36 - 1,61 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
119	509,60	4,60	
120	475,12	2,82	
121	454,50	1,42	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 1H), 4,47 - 4,11 (m, 3H), 3,72 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 2,98 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
122	424,20	1,22	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1 H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,48 - 3,25 (m, 4H), 3,25 - 3,07 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,23 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 4H).
123	511,40	2,70	
124	454,50	1,37	
125	428,20	0,96	
126	522,70	1,64	
127	464,50	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 6,61 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 6,09 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,49 - 4,19 (m, 1H), 3,53 - 3,01 (m, 3H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,43 (s, 6H).
128	464,50	4,17	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,20 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,97 (s, 1H).
129	484,50	1,50	
130	512,40	1,68	
131	492,20	1,84	
132	476,50	1,39	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,97 - 6,90 (m, 1 H), 6,62 - 6,53 (m, 1 H), 6,18 - 6,05 (m, 1 H), 4,58 - 4,18 (m, 2H), 3,93 - 3,76 (m, 5H), 3,62 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,54 - 3,02 (m, 5H), 2,49 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,63 (m, 4H), 1,27 (s, 6H).

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
133	466,40	2,99	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,70 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 3,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,23 - 1,92 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
134	479,50	1,42	
135	456,50	1,45	
136	548,30	1,30	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 3H), 6,17 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,67 - 4,51 (m, 1 H), 4,47 - 4,02 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,65 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 2,95 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,31 - 1,24 (m, 15H).
137	482,40	1,28	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,34 - 7,29 (m, 2H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 4,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,88 - 3,64 (m, 1H), 3,55 - 3,31 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,62 - 2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
138	507,40	6,05	
139	492,30	1,55	
140	410,20	0,80	
141	498,70	2,97	
142	494,50	1,50	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,15 (m, 3H), 4,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 - 2,94 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,69 (m, 3H), 1,62 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
143	492,50	1,73	
144	468,70	1,42	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 1H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,50 - 3,23 (m, 5H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,26 - 1,76 (m, 9H), 1,60 - 1,36 (m, 2H), 0,56 - 0,35 (m, 4H).
145	537,40	2,89	
146	508,70	1,61	
147	414,17	2,22	
148	494,50	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,06 - 6,90 (m, 3H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,68 - 4,50 (m, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 5H), 3,18 - 2,78 (m, 4H), 2,41 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 1,87 (m, 5H), 1,61 - 1,34 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,24 - 1,19 (m, 3H).
149	480,30	1,76	
150	450,50	1,28	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,96 - 6,87 (m, 1 H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,62 - 4,19 (m, 2H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,55 - 2,94 (m, 5H), 2,36 - 2,01 (m, 5H), 1,86 - 1,59 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).
151	480,40	2,97	
152	468,30	1,91	
153	526,50	1,42	
154	526,20	1,50	
155	470,50	1,70	
156	480,50	0,65	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 52,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1 H), 6,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,50 -

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			4,29 (m, 1H), 3,76 - 3,39 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,08 - 1,66 (m, 4H), 1,44 (s, 6H).
157	497,50	4,05	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,32 (s, 1H), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,58 - 3,35 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 2H), 3,22 - 3,02 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,76 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).
158	480,50	1,36	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,4 (s, 1H), 7,35 (t, J = 40,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,95 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 1 H), 3,62 (s, 1 H), 3,28 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,03 - 1,76 (m, 4H).
159	469,50	1,12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 5,06 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,75 - 4,59 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,44 - 4,15 (m, 3H), 3,83 - 2,94 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,21 - 2,00 (m, 2H), 1,94 - 1,72 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
160	494,50	1,44	
161	422,50	1,21	
162	476,50	1,04	
163	428,21	2,32	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,36 - 7,22 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,86 - 4,72 (m, 1 H), 4,43 - 4,02 (m, 1 H), 3,82 (s, 3H), 3,76 - 3,39 (m, 1 H), 3,40 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 2,97 (m, 2H), 2,34 - 2,13 (m, 7H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
164	464,50	1,53	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,24 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,14 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,64 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1 H), 4,06 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,83 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
165	475,30	2,04	
166	412,10	1,41	
167	480,30	1,49	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,53 (s a, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 4H), 4,06 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s a, 1 H), 3,54 (s a, 1 H), 3,43 - 3,25 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (s a, 2H), 1,86 (s a, 2H).
168	536,10	1,58	
169	511,26	1,00	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, s, 5H), 3,79 (s, 2H), 3,70 - 3,52 (m, J = 31,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
170	494,70	1,70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 3H), 6,51 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,82 - 4,69 (m, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 - 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 3,08 (m, 2H), 2,94 - 2,72 (m, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,51 (m, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
171	564,70	1,60	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,77 - 7,68 (m, 4H), 7,58 - 7,46 (m, 4H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,56 - 4,32 (m, 1 H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 - 3,21 (m, 4H), 3,21 - 2,98 (m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 2,27 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H).

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
172	482,50	1,63	
173	504,50	1,58	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,30 - 7,19 (m, 3H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,73 - 4,55 (m, 1 H), 4,36 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,42 (m, 1 H), 3,42 - 3,15 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
174	452,50	1,53	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,82 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 4,54 - 4,12 (m, 3H), 3,61 - 2,95 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 1,77 (m, 4H).
175	504,50	1,55	
176	500,50	1,34	
177	410,50	1,38	
178	507,50	1,54	
179	466,50	1,41	
180	512,20	1,07	
181	466,50	1,46	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,71 - 4,59 (m, 1 H), 4,48 - 4,09 (m, 3H), 3,72 - 3,28 (m, 3H), 3,28 - 2,95 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
182	452,70	1,58	
183	456,30	0,87	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,29 (s, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 1 H), 3,45 (s, 1 H), 3,25 (d, J = 39,3 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,27 - 1,86 (m, 5H), 1,63 (s, 1H), 1,06 - 0,93 (m, 2H), 0,72 (dt, J = 6,6, 4,7 Hz, 2H).
184	436,30	1,44	
185	490,30	1,61	
186	510,70	1,39	
187	500,50	2,44	
188	498,50	3,07	
189	408,26	2,48	
190	466,50	1,41	
191	498,23	1,14	
192	459,15	1,58	
193	454,50	2,30	
194	513,50	1,32	
195	427,21	1,42	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,53 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 5,95 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,95 (dd, J = 23,5, 10,2 Hz, 4H), 3,63 - 3,44 (m, 4H), 3,40 - 3,16 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,40 (s, 10H), 1,25 (s, 2H).
196	451,30	1,32	
197	524,50	1,38	
198	479,50	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,70 - 4,56 (m,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			1 H), 4,51 - 4,04 (m, 3H), 3,83 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 2,91 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,27 (s, 9H).
199	466,40	1,48	
200	451,50	1,31	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,21 (dt, J = 4,2, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 2,00 (s, 1 H), 1,97 - 1,64 (m, 2H).
201	436,30	1,30	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,16 - 6,03 (m, 1 H), 5,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,02 - 4,72 (m, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,18 - 4,01 (m, 1 H), 3,96 - 3,26 (m, 5H), 3,21 - 2,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,75 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
202	484,40	4,78	
203	480,30	1,55	
204	430,50	1,28	
205	458,10	2,27	
206	469,50	2,74	
207	450,50	1,29	
208	540,50	1,44	
209	430,17	2,69	
210	465,14	3,62	
211	500,50	1,46	
212	480,30	1,52	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,6 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 4,45 - 4,22 (m, 1 H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 - 3,02 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,24 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).
213	466,20	1,24	
214	512,70	1,65	
215	516,50	2,62	
216	522,22	1,33	
217	498,70	2,62	
218	512,20	1,15	
219	438,28	2,55	
220	427,20	2,15	
221	386,15	2,32	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,28 - 7,20 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 5,97 - 5,86 (m, 1 H), 4,56 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,62 - 3,13 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,40 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 1H).
222	450,40	1,50	
223	478,50	1,65	
224	386,15	2,36	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
225	456,70	1,29	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,3 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,09 (s, 6H).
226	518,30	1,46	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 4,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 - 3,63 (m, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,66 - 2,44 (m, 2H), 1,72 - 1,48 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
227	523,60	4,94	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,51 (d, J = 111,0 Hz, 5H), 2,65 - 2,45 (m, 6H), 2,39 (ddd, J = 12,6, 9,5, 7,5 Hz, 3H), 2,19 - 1,86 (m, 4H), 1,72 (dt, J = 10,1, 7,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 5H).
228	482,40	1,43	
229	432,13	2,06	
230	454,23	2,22	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,13 - 8,00 (m, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,32 - 3,38 (m, 2H), 3,38 - 3,20 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
231	506,50	1,67	
232	496,40	1,74	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 1H), 4,50 - 4,04 (m, 3H), 3,76 - 2,94 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,22 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
233	464,50	1,52	
234	432,50	1,15	
235	478,50	1,41	
236	530,15	1,66	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,47 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,24 (m, 4H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 1,76 (m, 4H).
237	532,30	1,70	
238	450,50	1,40	
239	478,50	1,53	
240	518,30	1,64	
241	466,50	1,42	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,51 - 2,31 (m, 5H), 2,17 (s, 2H), 2,11 - 1,89 (m, 4H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 1H).
242	466,50	2,45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,81 - 4,67 (m, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 - 3,28 (m, 2H), 3,27 - 2,96 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,27 (s, 9H).
243	486,40	1,44	
244	515,40	4,81	
245	532,50	1,19	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,35

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			(m, 2H), 6,95 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 6,01 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,67 - 4,49 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,64 - 3,37 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,31 - 2,14 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1 H), 1,99 - 1,83 (m, 1 H), 1,78 - 1,64 (m, 1 H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
246	472,20	0,96	
247	466,20	1,96	
248	499,20	1,43	
249	484,70	2,50	
250	436,50	1,38	
251	470,50	1,34	
252	484,20	1,08	
253	504,50	1,22	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,43 - 4,01 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 0,99 (s, 1H) (no se observó OH).
254	496,70	1,41	
255	494,50	2,99	
256	432,50	1,49	
257	482,50	1,20	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,61 (s, 1H), 4,04 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (d, J = 43,7 Hz, 1 H), 3,43 (s, 1 H), 3,30 (s, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 1 H), 2,44 (s, 5H), 2,01 (s, 2H), 1,56 (d, J = 13,8 Hz, 4H), 1,49 (s, 3H).
258	532,50	1,73	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,57 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 - 3,75 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,04 - 2,89 (m, 2H), 1,87 (dt, J = 14,0, 5,8 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,30 - 1,23 (m, 1H).
259	510,70	1,89	
260	442,20	2,40	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,68 - 4,51 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 16,4, 10,5 Hz, 3H), 3,54 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J = 36,4, 19,3, 9,5 Hz, 3H), 2,48 (dd, J = 28,6, 8,7 Hz, 8H), 2,06 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 1,89 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
261	485,05	3,02	
262	468,70	2,48	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,29 (s, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,53 (s a, 1H, OH), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (m a, J = 74,5 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (m a, J = 15,0 Hz, 2H), 1,85 (s a, 3H), 1,40 (s, 6H).
263	480,70	1,33	
264	468,50	1,37	
265	485,50	1,17	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,17 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,51 (n, 1 H), 3,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 1 H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,66 (s, 6H).

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
266	478,30	1,38	
267	450,50	1,25	
268	466,14	1,74	
269	426,50	1,27	
270	512,20	1,84	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,4 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 3,58 - 2,96 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 1,68 (m, 4H).
271	456,50	1,44	
272	462,50	1,32	
273	422,50	1,32	
274	513,70	1,36	
275	400,13	2,61	
276	436,50	1,37	
277	458,50	1,46	
278	380,17	1,97	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,04 - 5,88 (m, 2H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,46 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,72 - 3,55 (m, 2H), 3,42 - 2,95 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,78 - 1,57 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
279	464,50	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 4,46 - 4,08 (m, 1H), 3,65 - 3,00 (m, 3H), 2,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,98 - 1,63 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
280	464,50	6,18	
281	429,50	1,12	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,23 (m, 1H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,53 - 3,29 (m, 2H), 3,23 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,19 - 2,96 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), ? 0,99 - 0,94 (m, 2H), 0,66 - 0,61 (m, 2H).
282	490,50	1,47	
283	471,50	1,06	
284	492,30	1,78	
285	435,20	2,02	
286	442,40	1,45	
287	498,20	1,09	
288	561,80	1,76	
289	547,50	1,22	
290	448,50	1,57	
291	479,30	1,53	
292	394,22	2,22	
293	505,50	1,39	
294	446,26	2,27	
295	500,24	1,22	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
296	485,05	3,58	
297	423,30	1,19	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1 H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 - 3,21 (m, 6H), 3,18 - 3,05 (m, 1 H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 - 1,70 (m, 4H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
298	484,40	2,46	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 - 3,34 (m, 2H), 3,31 - 2,99 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).
299	530,50	1,56	
300	540,50	1,41	
301	428,23	1,93	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 1H), 4,12 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,55 - 3,37 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,18 - 2,98 (m, 1 H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,63 (m, 7H), 1,53 - 1,14 (m, 5H).
302	470,50	1,55	
303	554,20	1,34	
304	442,10	2,47	
305	448,50	0,83	
306	466,50	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,27 - 4,08 (m, 1 H), 4,08 - 3,93 (m, 2H), 3,51 - 3,13 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,42 - 2,13 (m, 2H), 1,97 - 1,68 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 0,68 - 0,47 (m, 4H).
307	476,40	3,77	
308	450,50	1,61	
309	436,22	1,75	
310	505,30	1,55	
311	492,30	1,44	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 4,9, 2,7 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,08 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 - 3,54 (m, 1 H), 3,49 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 3,25 (t, J = 13,0 Hz, 1 H), 2,07 - 1,96 (m, 1 H), 1,85 (t, J = 16,3 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,96 (s, 1H).
312	468,30	1,45	
313	468,70	2,38	
314	438,50	1,43	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,56 (dd, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 1 H), 3,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
315	494,50	1,45	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,2 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 23,4, 7,8 Hz, 2H), 6,57 (s, 1 H), 6,12 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,85 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 3,93 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,75 (s, 2H).
316	432,70	1,68	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,05 - 6,93 (m, 3H), 6,58 (d, J = 3,8 Hz,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			1 H), 6,13 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,65 - 4,53 (m, 1 H), 4,31 - 3,92 (m, 1 H), 3,84 - 3,73 (m, 5H), 3,60 - 3,20 (m, 5H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 2,17 - 1,69 (m, 8H), 1,58 - 1,35 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
317	506,40	3,47	
318	450,20	0,99	
319	392,50	1,37	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,91 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,57 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,67 - 3,18 (m, 5H), 2,27 - 1,86 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,79 (s, 1H).
320	466,30	1,24	
321	438,20	1,16	
322	437,20	0,89	
323	428,15	2,27	
324	498,50	1,66	
325	512,50	1,71	
326	548,70	1,24	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,08 - 6,95 (m, 3H), 6,65 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,96 - 4,68 (m, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1 H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,51 (m, 2H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 3,11 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,13 - 1,86 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
327	484,60	2,75	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,04 - 6,90 (m, 3H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,07 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,06 - 3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 - 3,11 (m, 5H), 2,30 - 2,21 (m, 4H), 2,17 - 1,66 (m, 3H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
328	480,20	3,02	
329	440,30	1,41	
330	442,12	2,25	
331	435,50	1,28	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,20 (m, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,25 - 3,91 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,65 - 3,09 (m, 5H), 2,36 - 2,14 (m, 5H), 1,92 - 1,68 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 0,66 - 0,46 (m, 4H).
332	506,20	3,81	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1 H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,70 - 4,53 (m, 1 H), 4,27 - 3,90 (m, 3H), 3,72 - 3,04 (m, 5H), 2,42 - 2,18 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,90 - 1,64 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,68 - 0,48 (m, 4H).
333	476,30	7,37	
334	434,25	2,57	
335	452,10	1,15	
336	510,70	1,32	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,38 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 6,62 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,41 - 4,13 (m, 1H), 3,59 - 2,99 (m, 3H), 2,90 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,99 - 1,69 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
337	468,70	5,63	
338	424,20	0,95	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,13 (m, 3H), 3,62 - 2,96 (m, 5H), 2,53 - 2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,74 (m,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			3H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
339	462,20	1,78	
340	528,06	3,63	
341	470,50	1,51	
342	410,14	1,98	
343	499,30	1,27	
344	448,50	1,53	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,51 (m, 2H), 6,53 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 4,64 - 4,45 (m, 1 H), 4,08 - 3,92 (m, 2H), 3,92 - 3,74 (m, 1 H), 3,61 - 3,25 (m, 4H), 2,70 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28 - 1,82 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
345	407,00	2,23	
346	462,50	1,20	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,47 - 3,31 (m, 4H), 3,11 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 2H).
347	499,30	1,36	
348	544,02	3,17	
349	478,50	1,29	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,40 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,21 - 4,36 (m, 3H), 4,18 - 3,97 (m, 1 H), 3,91 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 2,93 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,38 - 2,11 (m, 4H), 1,93 - 1,68 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).
350	468,20	4,52	
351	408,10	1,24	
352	463,10	1,07	
353	452,20	1,69	
354	486,30	1,78	
355	492,50	1,70	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,44 (s, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 4,66 (sept, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,32 - 4,17 (m, 2H), 4,18 - 3,88 (m, 1 H), 3,81 - 3,60 (m, 5H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
356	436,50	1,39	
357	495,50	1,43	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 4,49 - 4,30 (m, 1 H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 - 3,23 (m, 4H), 3,21 - 3,00 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).
358	464,50	1,29	
359	506,20	1,05	
360	564,70	1,54	
361	462,70	1,69	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 28,9, 3,6 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 112,7, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 18,9, 5,5 Hz, 3H), 3,88 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,14 (d, J = 49,0 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
362	480,30	4,65	
363	502,30	2,46	
364	452,50	1,52	
365	421,30	1,20	
366	504,50	1,85	
367	440,50	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,77 - 7,58 (m, 1H), 7,36 - 7,10 (m, 3H), 6,22 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 3,46 - 3,27 (m, 2H), 3,27 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,21 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 0,95 - 0,67 (m, 4H).
368	454,50	1,22	
369	512,40	1,74	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,9, 1,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,54 (s a, 1H), 3,99 (d a, J = 5,9 Hz, 2H), 3,57 (s a, 2H), 3,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27 (s a, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s a, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,65 (s, 6H).
370	454,30	1,23	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (s, 1 H), 7,45 - 7,20 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,62 (s, 1 H), 3,37 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,99 (t, J = 11,6 Hz, 2H).
371	483,70	1,22	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,56 (dd, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 4,52 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 1 H), 3,47 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,87 (s, 4H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H). (NH es no observado.)
372	452,50	1,21	
373	508,40	1,47	
374	456,50	1,47	
375	508,40	1,66	
376	438,50	1,54	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,22 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,97 (s, 1H).
377	518,20	1,69	
378	502,50	1,03	
379	501,30	1,60	
380	466,20	1,92	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,55 (c, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,59 - 6,55 (m, 1H), 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,44 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1 H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,80 (t, J = 13,3 Hz, 2H).
381	521,50	1,35	
382	410,21	2,12	
383	500,24	1,24	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 12,0, 4,2 Hz, 2H), 6,29 (s, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,61 (s, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 3,30 (s, 2H), 3,19 (s, 1 H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 8H), 2,25 - 2,06 (m, 3H), 1,99 (s,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			2H), 1,72 (dt, J = 10,7, 8,9, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 5H).
384	480,20	1,34	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,01 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,18 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,42 - 4,33 (m, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,31 - 2,85 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,76 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 1,71 - 1,50 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
385	530,50	1,56	
386	416,13	2,51	
387	420,22	1,81	
388	422,20	2,02	
389	446,20	1,59	
390	484,70	2,55	
391	510,70	1,63	
392	484,30	1,33	
393	454,30	1,72	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,63 (sept, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,53 - 4,06 (m, 1 H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,38 - 2,87 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
394	407,70	1,32	
395	468,70	2,61	
396	552,50	1,56	
397	484,70	2,82	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 1H), 4,46 - 4,08 (m, 3H), 3,62 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 2,97 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
398	444,40	1,21	
399	514,70	1,37	
400	384,21	2,16	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,72 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,68 - 3,09 (m, 5H), 2,85 (s, 2H), 2,43 (d, J = 17,8 Hz, 5H), 2,07 (s, 1 H), 1,94 (s, 1 H), 1,60 (s, 1 H), 1,47 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 11H).
401	502,10	1,48	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,53 - 7,38 (m, 4H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,14 - 6,96 (m, 4H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,48 - 4,28 (m, 1 H), 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 - 3,23 (m, 4H), 3,23 - 2,94 (m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 2,23 - 1,95(m,2H), 1,95 - 1,75 (m, 2H).
402	498,30	1,63	
403	412,50	1,45	
404	496,40	1,79	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 - 6,95 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 6,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,84 (s, 4H), 1,59 (s, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
405	480,30	1,78	
406	436,09	2,50	
407	424,50	1,03	
408	490,50	1,79	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (dd, J =

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			4,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,24 (s, 1 H), 2,27 (s, 1 H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 3H), 1,62 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
409	506,00	1,94	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,30 (s, 0H), 4,62 (s, 1H), 3,90 (d, J = 10,6 Hz, 5H), 3,50 (dd, J = 80,7, 48,4 Hz, 6H), 2,50 (ddd, J = 13,9, 8,6, 5,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 5H), 2,17(s, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 8H), 1,63 (dt, J = 15,7, 8,6 Hz, 2H).
410	496,30	1,36	
411	496,70	1,34	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,01 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,18 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,42 - 4,33 (m, 1 H), 4,33 - 4,02 (m, 1 H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,20 (t, J = 20,2 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,76 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,71 - 1,51 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
412	530,50	1,57	
413	444,20	0,94	
414	450,14	2,53	
415	489,50	2,26	
416	440,19	1,82	
417	440,50	1,38	
418	438,50	1,44	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,02 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 1H), 4,41 - 4,20 (m, 2H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,06 - 3,56 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,44 - 1,48 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
419	513,20	5,54	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,25 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 3H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,06 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,72 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 4H), 2,43 (d, J = 20,3 Hz, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 4H).
420	470,50	1,71	
421	506,50	1,41	
422	471,10	1,42	
423	492,50	1,77	
424	434,19	2,62	
425	392,20	1,97	
426	522,50	2,19	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 - 7,28 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 5,95 - 5,84 (m, 1H), 4,68 - 4,46 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,14 (m, 5H), 2,29 - 1,47 (m, 4H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 1,31 - 1,22 (m, J = 6,1 Hz, 3H), 1,19 - 0,77 (m, 1H).
427	454,40	1,36	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,22 - 2,96 (m, 2H), 2,46 (dd, J = 14,4, 7,5 Hz, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
428	508,70	1,83	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,97 (c, J = 8,3 Hz, 3H), 6,62 (d, J =

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			3,6 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,59 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 4,09 - 3,97 (m, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 1 H), 1,87 (d, J = 27,8 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 0,88 (s, 3H).
429	480,50	1,28	
430	382,16	2,33	
431	455,50	2,70	
432	464,20	1,08	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,43 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 4,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,39 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,51 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 1 H), 1,94 - 1,78 (m, 3H), 1,68 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 12,1 Hz, 6H).
433	493,30	1,67	
434	480,30	1,36	
435	466,50	1,34	
436	472,30	2,95	
437	506,50	1,84	
438	493,20	1,26	
439	496,70	1,52	
440	468,20	1,03	
441	498,50	1,26	
442	539,50	1,38	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 4,56 (dc, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 4,52 - 4,34 (m, 1 H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 1 H), 3,50 (s, 1 H), 3,34 (s, 1H), 3,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
443	466,50	1,23	
444	507,50	1,68	
445	468,70	1,42	
446	468,70	1,47	
447	464,30	1,18	
448	437,50	1,21	
449	546,70	1,55	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 3H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1 H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
450	513,30	1,37	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,26 - 4,09 (m, 1 H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 - 3,13 (m, 5H), 2,43 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,69 (m, 3H), 1,43 (s, 6H), 0,63 - 0,50 (m, 4H).
451	462,20	3,29	
452	415,50	1,06	
453	483,20	1,12	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
454	438,50	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 4,48 - 4,05 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,67 - 2,99 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
455	494,50	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 1H), 4,18 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,54 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 6H).
456	424,20	0,90	
457	382,50	0,91	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (d, J = 50,0 Hz, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
458	524,70	1,87	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,15 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,59 - 2,96 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,26 - 1,78 (m, 4H).
459	504,50	1,59	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 4,05 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,99 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,44 (m, 7H), 2,98 - 2,73 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,91 - 1,72 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
460	494,20	6,64	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 6,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43 - 4,14 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 - 3,42 (m, 1H), 3,40 - 2,91 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
461	516,50	1,26	
462	438,20	2,57	
463	518,30	1,51	1H RMN (400 MHz, Acetona) δ 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 6,18 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 4H), 3,24 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,38 - 2,11 (m, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).
464	548,70	1,46	
465	422,30	0,80	
466	484,07	2,75	
467	562,70	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,46 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 - 4,62 (m, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 1H), 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,87 - 3,68 (m, 1H), 3,46 - 3,25 (m, 3H), 3,19 - 2,98 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
468	479,50	1,47	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,72 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 126,2 Hz, 5H), 2,46 (s, 5H), 2,07 (s, 1H), 1,88 (d, J = 33,9 Hz, 2H), 1,59 (s, 7H), 1,24 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 4H).
469	470,50	1,36	
470	494,50	1,48	
471	488,50	1,65	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
472	403,15	1,35	
473	408,26	2,32	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,68 - 6,50 (m, 2H), 6,06 - 5,71 (m, 2H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 4,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,11 - 3,93 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 3H), 2,58 - 2,39 (m, 2H), 2,36 - 1,47 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
474	497,40	5,17	
475	468,60	6,38	
476	408,50	1,20	
477	440,50	1,28	
478	500,24	1,24	
479	507,14	2,56	
480	576,70	1,69	
481	462,50	0,94	
482	500,50	1,45	
483	498,70	2,94	
484	442,70	1,28	
485	465,50	1,29	
486	498,50	1,39	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,29 - 7,12 (m, 3H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,49 - 4,17 (m, 3H), 3,61 - 2,94 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 - 1,59 (m, 12H).
487	504,50	1,49	
488	436,50	1,42	
489	514,22	1,27	
490	465,50	1,34	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,88 (td, J = 13,1, 4,4 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H).
491	470,20	0,96	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 1H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 1 H), 3,44 - 3,16 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,43 - 2,14 (m, 2H), 1,94 - 1,68 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,65 - 0,48 (m, 4H).
492	524,20	3,40	
493	456,50	1,34	
494	492,40	1,86	
495	450,30	1,64	
496	510,70	1,31	
497	394,30	1,08	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,85 - 7,39 (m, 3H), 6,65 - 6,51 (m, 1 H), 6,17 - 6,05 (m, 1 H), 4,51 - 4,32 (m, 1 H), 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,55 - 3,38 (m, 1 H), 3,41 - 3,24 (m, 3H), 3,25 - 2,97 (m, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 1,51 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
498	498,20	2,37	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 (dd, J = 24,6, 8,1 Hz, 4H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,35 (s, 1H), 3,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,42 (s, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 2,68 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 1 H), 1,75 (s, 2H), 1,07 (s, 6H).

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
499	450,50	1,18	
500	526,50	1,35	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,50 - 4,04 (m, 3H), 3,78 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,68 - 2,91 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,19 - 1,93 (m, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
501	478,50	1,67	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 4,3, 2,1 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,69 - 4,57 (m, 1 H), 4,36 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,34 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (s, 1 H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,95 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).
502	526,30	1,45	
503	451,30	1,34	
504	435,26	1,19	
505	532,50	1,61	
506	466,50	1,53	
507	410,21	2,09	
508	526,50	1,40	
509	508,50	1,74	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,06 - 6,93 (m, 3H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,49 - 4,16 (m, 3H), 4,11 - 4,00 (m, 4H), 3,77 - 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 3H), 3,24 - 2,88 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 1,95 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 6H).
510	494,70	1,48	
511	450,50	1,67	
512	402,25	2,29	
513	498,30	2,96	
514	527,25	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 2H).
515	470,50	1,13	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 6,93 (m, 3H), 6,50 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,52 - 4,14 (m, 3H), 3,89 - 3,71 (m, 5H), 3,69 - 2,94 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,24 - 1,95 (m, 3H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
516	508,70	1,61	
517	554,10	1,52	
518	466,30	0,99	
519	394,22	2,19	
520	450,10	2,03	
521	422,50	1,30	
522	466,50	3,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,47 - 4,24 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,53 - 3,29 (m, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 2,97 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,62 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,27 (s, 9H).
523	466,40	1,18	

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
524	478,50	1,66	
525	480,50	4,06	
526	475,12	3,70	
527	415,50	1,03	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,61 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,35 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 - 3,40 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
528	498,30	1,61	
529	498,30	1,53	
530	430,17	2,69	
531	446,22	2,08	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 - 3,36 (m, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,66 (m, 1H), 0,71 - -0,57 (m, 4H).
532	471,40	0,88	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,32 - 7,28 (m, 2H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,55 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,00 - 3,56 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 - 1,38 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
533	493,40	5,60	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 5,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 4H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
534	512,70	1,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 6,18 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 4,50 - 4,11 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 - 3,29 (m, 2H), 3,28 - 3,02 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
535	440,60	1,00	
536	506,50	1,62	
537	464,50	1,59	
538	494,70	1,51	
539	446,17	2,28	
540	486,50	2,17	
541	510,17	2,18	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27 - 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 1H), 4,46 - 4,01 (m, 3H), 3,80 - 3,37 (m, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,17 - 2,89 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
542	460,50	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,18 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,15 - 4,76 (m, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,52 - 4,19 (m, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 3,60 - 2,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
543	468,20	6,35	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,89 - 6,73 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,1 Hz,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			1 H), 5,96 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,53 (s a, 1 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 4,02 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (d, J = 45,1 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 - 3,19 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,83 (d, J = 51,6 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
544	484,30	1,59	
545	480,50	1,30	
546	454,50	1,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,04 - 6,91 (m, 3H), 5,99 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,65 - 4,52 (m, 1H), 4,44 - 3,95 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 5H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 3,43 - 2,97 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,78 - 1,59 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
547	480,30	1,17	
548	495,06	3,68	
549	452,50	1,16	
550	452,30	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,06 - 6,89 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,15 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,68 - 4,47 (m, 1H), 4,46 - 3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,66 - 2,78 (m, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,95 - 1,52 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H).
551	480,40	1,35	
552	486,50	1,40	
553	518,20	1,67	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1H), 4,63 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 1 H), 3,45 (s, 1 H), 3,37 - 3,24 (m, 2H), 3,18 (s, 1 H), 2,58 - 2,33 (m, 8H), 2,08 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,01 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 12,4 Hz, 1H).
554	568,40	1,86	
555	512,20	1,27	
556	493,50	1,52	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,51 - 4,32 (m, 1 H), 4,18 - 4,00 (m, 2H), 3,63 - 3,38 (m, 2H), 3,38 - 3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 1 H), 2,01 - 1,57 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).
557	526,50	1,38	
558	440,20	1,76	
559	434,25	2,64	
560	484,70	1,71	
561	501,50	1,31	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 - 7,35 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,29 (s, 1 H), 4,58 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 7H).
562	454,50	2,85	
563	502,10	2,01	
564	496,20	1,20	
565	482,50	1,46	
566	492,50	1,61	
567	504,20	1,11	
568	454,50	1,44	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,45 (s, 2H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H),

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 - 6,73 (m, 1 H), 6,51 (s, 1H). 4,32 - 4,15 (m, 3H), 3,80 - 3,59 (m, 4H), 3,57 - 3,42 (m, J = 37,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 4H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,44 - 0,36 (m, 2H).
569	483,50	1,12	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 - 7,17 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1 H), 4,49 - 4,10 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,69 - 2,93 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).
570	508,70	1,42	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,43 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 7,02 - 6,93 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,64 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,14 (s, 4H), 1,80 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
571	493,30	1,79	
572	454,23	2,08	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1 H), 6,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 1 H), 3,45 - 3,21 (m, 3H), 3,18 - 3,00 (m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 4H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
573	479,50	1,49	
574	506,30	1,50	
575	482,50	1,37	
576	514,20	1,34	
577	436,10	2,08	
578	442,70	1,38	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,05 - 6,92 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,34 (s, 1 H), 4,06 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (d, J = 19,9 Hz, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
579	452,50	1,17	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,64 (sept, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,07 (m, 1 H), 3,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,40 (m, 1 H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,26 - 3,00 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,73 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
580	450,50	1,47	
581	462,20	1,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,36 - 3,57 (m, 4H), 3,35 - 3,27 (m, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,49 (m, 6H).
582	489,50	1,20	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,54 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 11,5, 6,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 1 H), 1,88 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,7 Hz, 2H).
583	466,10	1,22	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,55 (s, 1 H), 4,42 - 4,18 (m, 2H), 4,18 - 3,85 (m, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 3H), 3,36 - 3,16 (m, 1H), 2,90 - 2,63 (m, 3H), 2,37 - 1,96 (m, 5H), 0,54 - 0,46 (m, 2H), 0,43 - 0,35 (m, 2H).
584	497,50	1,16	
585	518,30	1,47	
586	440,24	1,87	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
587	512,50	1,26	
588	526,50	1,72	
589	526,20	1,33	
590	402,15	2,25	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,06 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,43 - 4,25 (m, 1 H), 4,19 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,52 - 3,29 (m, 2H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,19 - 2,97 (m, 1H), 2,73 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,61 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
591	438,40	1,24	
592	478,50	1,67	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 5,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,39 - 4,18 (m, 1 H), 3,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (c, J = 11,2 Hz, 2H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 2,99 (m, 1 H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 - 1,91 (m, 2H), 1,77 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).
593	464,50	1,04	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,45 (s, 2H), 9,47 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,69 (s, 4H), 2,20 (d, J = 40,3 Hz, 4H).
594	410,50	0,95	
595	450,50	1,50	
596	532,50	1,76	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,48 - 4,27 (m, 1 H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,67 - 3,41 (m, 1 H), 3,41 - 3,21 (m, 3H), 3,21 - 2,93 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,19 - 1,97 (m, 5H), 1,93 - 1,68 (m, 2H).
597	436,30	1,32	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,15 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,14 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,71 - 4,54 (m, 1 H), 4,42 - 3,97 (m, 1 H), 3,70 (s, 2H), 3,61 - 3,38 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 3,06 - 2,73 (m, 1 H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,88 - 1,56 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H).
598	464,40	1,53	
599	470,24	2,68	
600	567,50	1,65	
601	424,50	1,35	
602	488,30	1,72	
603	440,50	1,47	
604	458,24	2,34	
605	427,30	1,18	
606	440,24	1,82	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,06 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,03 - 6,93 (m, 3H), 6,17 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 4,45 - 4,11 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,69 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 2,94 (m, 3H), 2,73 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
607	454,20	1,32	
608	484,50	1,48	
609	454,23	2,08	
610	492,30	1,60	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
611	493,50	1,65	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,28 - 7,22 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 1 H), 3,38 (n, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,98 (s, 1 H).
612	464,50	1,50	
613	410,50	1,31	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,04 - 6,88 (m, 3H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,07 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,66 - 4,50 (m, 1 H), 4,06 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 - 3,43 (m, 1 H), 3,35 - 3,28 (m, 3H), 3,27 - 3,09 (m, 1 H), 2,34 - 2,20 (m, 4H), 2,20 - 1,64 (m, 3H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
614	480,40	3,08	
615	438,17	1,97	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,9, 1,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 3,92 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,59 (s, 1 H), 3,48 (s, 1 H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,07 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 2,01 (s, 2H), 1,65 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 1,55 (s, 1H).
616	472,50	2,50	
617	520,50	1,65	
618	438,40	1,12	
619	470,50	1,51	
620	430,20	0,81	
621	541,29	1,25	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,01 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 5,91 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,61 - 4,49 (m, 3H), 4,16 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 1 H), 3,49 (s, 1 H), 3,37 - 3,18 (m, 2H), 2,82 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,73 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,34 - 1,14 (m, 5H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
622	551,70	1,61	
623	478,30	1,20	
624	442,12	2,26	
625	400,13	2,49	
626	426,21	2,81	
627	504,50	1,41	
628	476,30	0,92	
629	436,50	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,57 - 7,40 (m, 1 H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,15 - 4,35 (m, 3H), 4,15 - 4,05 (m, 1 H), 3,90 - 3,67 (m, 2H), 3,61 - 2,96 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,39 - 2,14 (m, 4H), 1,97 - 1,68 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).
630	468,40	4,54	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,47 (s, 1 H), 6,15 - 6,00 (m, 1H), 5,94 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,28 - 5,06 (m, 1H), 4,42 - 4,17 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 1 H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,57 (m, 7H), 1,53 - 1,12 (m, 5H).
631	490,20	1,72	
632	444,20	0,86	
633	464,50	1,37	
634	507,40	4,29	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			1H), 7,22 (dd, J = 4,4, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 - 3,38 (m, 2H), 3,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,81 (s, 2H).
635	456,50	1,34	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,09 (m, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H), 0,96 (s, 1H).
636	498,30	1,61	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,02 - 6,87 (m, 2H), 6,53 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,17 - 3,93 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,76 - 3,13 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,28 - 1,95 (m, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,43 - 1,25 (m, 6H).
637	466,30	1,18	
638	489,50	1,57	
639	470,50	1,45	
640	510,70	1,37	
641	444,50	1,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,18 - 4,74 (m, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 4,59 - 4,17 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,62 - 2,95 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,94 - 1,74 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
642	468,40	6,38	
643	448,50	1,61	
644	524,50	1,46	
645	506,50	1,48	
646	506,50	1,81	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,60 - 6,51 (m, 1 H), 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,46 - 4,23 (m, 1 H), 3,97 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,55 - 3,22 (m, 4H), 3,20 - 2,96 (m, 1 H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 2H), 1,51 (s, 6H).
647	500,50	2,74	
648	417,30	1,17	
649	552,50	1,54	
650	502,10	2,31	1H RMN (400 MHz, Acetona) δ 8,05 - 7,94 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 6,62 - 6,53 (m, 1H), 6,18 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,16 - 4,03 (m, 2H), 3,62 - 3,41 (m, 4H), 3,30 - 3,16 (m, 1H), 2,75 (ddd, J = 9,6, 6,4, 4,0 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3H), 2,36 - 2,11 (m, 2H), 1,92 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 1,23 (dd, J = 4,5, 2,4 Hz, 2H), 1,10 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 2H).
651	535,50	1,41	
652	422,10	0,88	
653	554,20	1,13	
654	514,70	1,41	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,41 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,80 - 4,56 (m, 1H), 4,46 - 4,12 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,64 - 2,81 (m, 3H), 2,09 (s, 1 H), 1,93 - 1,53 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H).
655	468,20	1,45	
656	480,50	1,31	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,47 (s, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 2H), 4,03 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			2H), 3,55 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 3,39 - 3,16 (m, 3H), 2,56 - 2,41 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,39 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
657	485,40	1,66	1 H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,53 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 2H), 4,84 (dd, J = 7,4, 5,9 Hz, 2H), 4,61 - 4,41 (m, J = 15,8, 7,9 Hz, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,55 (d a, J = 35,9 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,36 (d, J = 20,1 Hz, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 4H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,72 (s, 1H).
658	448,10	1,26	
659	454,50	1,71	
660	490,50	1,10	
661	480,50	1,69	
662	506,50	1,55	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 - 7,17 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,51 - 4,09 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 2,96 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,74 (m, 2H).
663	450,30	1,49	
664	520,50	1,51	
665	458,24	2,37	
666	515,50	2,49	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,50 - 4,08 (m, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,63 - 2,76 (m, 3H), 2,09 (s, 1 H), 1,92 - 1,57 (m, 4H), 1,29 (s, 9H), 1,09 (s, 6H).
667	494,40	1,45	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,29 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,46 (s, 1 H), 3,30 (s, 3H), 2,64 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (d, J = 57,9 Hz, 4H), 1,60 (s, 1H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
668	454,50	1,52	
669	539,50	1,35	
670	458,13	1,91	
671	569,20	1,76	
672	468,70	1,54	
673	447,30	2,07	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,79 - 4,69 (m, 1 H), 4,44 - 4,13 (m, 3H), 3,61 - 3,29 (m, 3H), 3,27 - 2,98 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
674	472,50	1,56	
675	464,50	1,39	
676	532,50	1,73	
677	480,30	1,71	
678	432,18	1,94	
679	395,18	1,56	
680	514,70	1,42	

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
681	454,23	1,81	
682	486,30	1,40	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,98 - 3,42 (m, 9H), 2,98 - 2,71 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,93 - 1,71 (m, 2H), 1,51 (s, 6H).
683	494,20	4,87	
684	450,30	1,17	
685	476,50	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (dd, J = 4,5, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,56 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 3H), 1,62 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
686	536,40	1,88	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,64 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 5H), 3,60 (s, 1H), 3,47 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 3,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,31 (m, 5H), 2,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,62 (s, 1H).
687	553,80	1,85	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,54 - 3,24 (m, 4H), 3,20 - 2,97 (m, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 1,73 (m, 4H), 1,07 (s, 6H).
688	478,50	1,38	
689	512,70	1,33	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,67 - 4,51 (m, 1H), 4,24 - 3,91 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,69 - 3,12 (m, 5H), 2,38 - 2,11 (m, 2H), 1,93 - 1,68 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,64 - 0,49 (m, 4H).
690	492,50	6,09	
691	425,30	0,91	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,17 (m, 5H), 2,28 - 1,86 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 0,78 (s, 1H).
692	454,50	1,52	
693	514,50	1,53	
694	458,20	1,00	
695	496,70	1,58	
696	402,25	2,15	1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,16 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,69 - 2,92 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,19 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,74 (m, 2H).
697	470,50	1,47	
698	432,13	2,12	
699	454,28	2,12	
700	470,50	1,31	
701	480,50	1,19	
702	524,50	1,33	
703	428,16	1,66	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,64 (sept, J = 5,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,01 (m, 3H), 3,74 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 2,90 (m,

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			3H), 2,73 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
704	438,40	1,48	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,26 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,64 (s, 1H), 4,34 - 4,04 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,01 (s, 1 H), 1,93 - 1,62 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,18 (s, 6H), 0,98 (s, 1 H).
705	506,50	1,80	
706	516,30	2,02	
707	497,20	1,18	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 1H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50 - 3,17 (m, 5H), 2,43 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,68 (m, 3H), 0,65 - 0,35 (m, 8H).
708	523,40	3,83	
709	466,50	1,22	
710	416,50	1,35	
711	482,70	1,35	
712	479,20	1,14	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,27 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 5H), 2,42 (d, J = 14,8 Hz, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,15 - 1,82 (m, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,25 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 4H).
713	456,40	1,59	
714	436,30	1,24	
715	436,30	1,09	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 13,9 Hz, 1H). 1,87 - 1,70 (m, 2H).
716	471,50	1,07	
717	500,20	1,28	
718	436,30	0,98	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,15 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,57 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 4,40 - 4,30 (m, 1 H), 4,19 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H), 4,03 - 3,56 (m, 5H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (dd, J = 13,5, 5,2 Hz, 1 H), 2,37 (s, J = 20,5 Hz, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
719	496,40	2,65	
720	440,50	1,36	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 2H), 6,59 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,53 (m, 1H), 4,48 - 4,21 (m, 1 H), 3,70 (s, 2H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 3,28 - 2,84 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,87 - 1,55 (m, 4H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).
721	468,40	1,49	H RMN (400,0 MHz, CDCl ₃) δ 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,54 (cn, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,92 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,82 (s, 2H) y 1,41 - 1,35 (m, 6H) ppm.
722	516,50	1,28	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 1

ES 2 573 497 T3

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,64 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,41 (d, J = 37,7 Hz, 11H), 3,14 (d, J = 20,8 Hz, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,14 (s, 4H), 1,86 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
723	521,50	1,87	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,09 - 6,96 (m, 3H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H). 4,94 - 4,72 (m, 1 H), 4,70 - 4,54 (m, 1 H), 4,07 - 3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,46 (m, 2H), 3,48 - 3,29 (m, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,17 - 1,85 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
724	484,60	2,73	
725	501,50	1,47	
726	518,30	1,58	
727	480,50	4,03	
728	526,25	1,59	
729	466,12	2,80	
730	452,20	1,23	
731	433,70	0,92	
732	478,17	2,53	
733	490,20	1,00	
734	428,16	2,06	
735	478,20	1,03	
736	470,50	2,46	
737	476,50	0,98	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,02 (m, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,70 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,30 - 4,07 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 - 3,45 (m, 1 H), 3,45 - 3,34 (m, 1 H), 3,31 - 3,15 (m, 1 H), 2,44 - 2,23 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1 H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1 H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,96 (s, 1H),
738	464,50	1,49	
739	596,50	1,71	
740	462,50	1,71	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,57 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 - 3,71 (m, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
741	524,40	1,96	
742	491,50	1,56	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 1 H), 4,44 - 4,24 (m, 1 H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,52 - 3,22 (m, 4H), 3,22 - 2,98 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).
743	486,50	1,14	
744	454,70	1,36	
745	466,50	3,47	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H). 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 6,47 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 2H), 3,21 - 2,99 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,70

Comp. No.	LC/MS M+1	LC/T _R min	RMN
			(m, 2H).
746	451,30	1,28	
747	484,50	1,54	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,87 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,06 (m, 2H), 6,54 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,35 (s, 1H), 4,30 - 4,06 (m, 1H), 3,62 - 3,03 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,24 - 1,77 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).
748	510,70	1,65	
749	468,30	1,91	
750	464,30	1,11	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,01 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 - 1,65 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
751	454,30	1,47	1H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) δ 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,07 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 4,42 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,40 (m, 2H), 3,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20 (s, 1 H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,00 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,83 (s, 2H).
752	582,20	1,66	

ENSAYOS PARA DETECCIÓN Y MEDIDA DE LAS PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE NaV DE LOS COMPUESTOS

5

Método de ensayo óptico del potencial de membrana E-VIPR con estimulación eléctrica

Los canales de sodio son proteínas dependientes de voltaje que pueden activarse por inducción de cambios del voltaje de membrana por aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso se describen en Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652, y se hace referencia a ellos como E-VIPR. El instrumento comprende un manipulador de las placas de microtitulación, un sistema óptico para excitación del tinte de cumarina mientras se registran simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje, y un dispositivo para inserción de los electrodos en el pocillo. Bajo control integrado por computadora, este instrumento pasa protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células contenidas en los pocillos de la placa de microtitulación.

Veinticuatro horas antes del ensayo en E-VIPR, células HEK que expresan el subtipo de NaV humano, como NaV 1.7, se siembran en placas de 384 pocillos recubiertas de poli-lisina a 15.000-20.000 células por pocillo. Otros subtipos se comportan de modo análogo en un linaje de células que expresa el NaV de interés. Las células HEK se cultivan en medios (la composición exacta es específica para cada tipo de célula y subtipo NaV) suplementados con 10% FBS (Suero Bovino Fetal, cualificado; GibcoBRL #16140-071) y 1% Pen-Strep (Penicilina-Estreptomicina; GibcoBRL #15140-122). Las células se cultivan en matraces con tampón venteados, en 90% de humedad y 10% CO₂, hasta 100% de confluencia. Las mismas se dividen usualmente por tripsinación 1:10 o 1:20, dependiendo de las necesidades de programación, y se cultivan durante 2-3 días antes de la siguiente división.

25

Reactivos y Soluciones:

100 mg/ml Pluronic F-127 (sigma #P2443), en DMSO seco
 Placas de Compuesto: placa de fondo redondo con 384 pocillos, v.g. placa Corning de 384 pocillos de Polipropileno con fondo redondo #3656
 Placas de células: placa tratada de cultivo de tejidos de 384-pocillos, v.g. Greiner #781091-1B.
 DiSBAC₆(3) 10 mM (Aurora #00-100-010) en DMSO seco
 CC2-DMPE 10 mM (Aurora #00-100-008) en DMSO seco
 ABSC1 200 mM en H₂O
 Tampón Baño 1. Glucosa 10mM (1,8 g/L), cloruro de magnesio (anhidro), 1 mM (0,095g/L), cloruro de calcio, 2mM (0,222g/L), HEPES 10mM (2,38g/L), cloruro de potasio, 4.5 mM (0,335g/L), cloruro de sodio 160 mM (9,35 g/L).

35

Solución de Tinte Hexilo: Tampón Baño1 + 0,5% β -ciclodextrina (ésta se prepara antes de su utilización, Sigma #C4767), CC2-DMPE 8 μ M + DiSBAC₆ 2,5 μ M (3). Para preparar la solución se añade un volumen de 10% Pluronic F127 stock igual a los volúmenes de CC2-DMPE + DiSBAC₆ (3). El orden de preparación es como sigue: se mezclan primeramente Pluronic y CC2-DMPE, se añade luego DiSBAC₆ (3) mientras se agita vorticialmente, y se añade por último Baño1 + β -ciclodextrina.

Protocolo de Ensayo:

1. 1) Los compuestos se aplican previamente por puntos (en DMSO puro) en las placas de compuesto. Se añaden a cada pocillo control de vehículo (DMSO puro), el control positivo (20 mM DMSO stock de tetracaína, concentración final 125 μ M en el ensayo) y se añaden a cada pocillo los compuestos de test a 160x la concentración final deseada en DMSO puro. El volumen final será 80 μ L (80 veces la dilución intermedia de 1 μ L de mancha de DMSO; 160 veces la dilución final después de transferencia a la placa de células). La concentración final de DMSO para todos los pocillos en el ensayo es 0,625%.
2. 2) Se prepara la Solución de Tinte Hexilo.
3. 3) Se preparan las placas de células. El día del ensayo, se aspira el medio y las células se lavan 3 veces con 100 μ L de Solución de Baño1, manteniendo un volumen residual de 25 μ L en cada pocillo.
4. 4) Se dispensan 25 μ L por pocillo de Solución de Tinte Hexilo en las placas de células. Se incuba durante 20-35 minutos a la temperatura ambiente o en las condiciones del ambiente.
5. 5) Se dispensan 80 μ L por pocillo de Baño1 en las placas de compuesto. Se añade Amarillo ácido-17 (1 mM) y cloruro de potasio, puede alterarse desde 4,5 a 20 mM dependiendo del subtipo de NaV y la sensibilidad del ensayo.
6. 6) Se lavan las placas de células 3 veces con 100 μ L por pocillo de Baño1, dejando 25 μ L de volumen residual. Se transfieren luego 25 μ L por pocillo desde las Placas de Compuesto a las Placas de Células. Se incuba durante 20-35 minutos a la temperatura ambiente/condiciones del ambiente.
7. 7) Se lee la placa en E-VIPR. Se utiliza el amplificador controlado por corriente para suministrar impulsos de ondas de estimulación durante típicamente 9 segundos y una tasa de escaneo de 400 Hz. Se realiza un registro pre-estimulación durante 0,5 segundos para obtener la línea base de intensidades no estimuladas. Se aplica durante 9 segundos la forma de onda estimuladora seguido por 0,5 segundos de registro post-estimulación para examinar el relajamiento al estado de reposo. La forma de onda estimuladora de la estimulación eléctrica es específica para cada tipo de célula y puede variar en magnitud, duración y frecuencia de la corriente aplicada para proporcionar una señal de ensayo óptima.

Análisis de los Datos:

Los datos se analizan y se registran como ratios normalizadas de intensidades de emisión después de la sustracción del ruido de fondo, medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Las intensidades de ruido de fondo se sustraen luego de cada canal de ensayo. Las intensidades de ruido de fondo se obtienen por medida de las intensidades de emisión durante los mismos periodos de tiempo a partir de pocillos de ensayo tratados idénticamente en los cuales no existe célula alguna. La respuesta en función del tiempo se expresa luego como las ratios obtenidas utilizando la fórmula siguiente:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460 \text{ nm}} - \text{ruido de fondo}_{460 \text{ nm}})}{(\text{intensidad}_{580 \text{ nm}} - \text{ruido de fondo}_{580 \text{ nm}})}$$

Los datos se reducen ulteriormente por cálculo de las ratios inicial (R_i) y final (R_f). Éstos son los valores medios de la ratio durante parte o la totalidad del periodo de pre-estimulación, y durante los puntos de muestreo durante el periodo de estimulación. La respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$ se calcula luego y se consigna en función del tiempo.

Las respuestas de control se obtienen por realización de ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como anteriormente. La actividad A del compuesto antagonista se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

donde R es la respuesta de ratio del compuesto de test.

ENSAYOS ELECTROFISIOLÓGICOS PARA ACTIVIDAD DE NaV E INHIBICIÓN DE LOS COMPUESTOS DE TEST:

Se utilizó electrofisiología de pinzamiento de membrana para evaluar la eficacia y selectividad de los bloqueadores de canales de sodio en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. Se aislaron neuronas de rata de los ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/mL) (los medios de cultivo consistían en NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Neuronas de pequeño diámetro (nociceptores, 8-12 μ m de diámetro) han sido identificadas visualmente y sondadas con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). La modalidad de "pinzamiento de voltaje" ha sido utilizada para evaluar el parámetro CI50 de los compuestos manteniendo las células a -60 mV. Adicionalmente, se ha empleado la modalidad de "pinzamiento de corriente" para testar la eficacia de los compuestos en la generación de potencial de acción bloqueante en respuesta a inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

Ensayos Ion Works:

Se registraron las corrientes de sodio utilizando el sistema automático de pinzamiento de membrana, Ion Works (Molecular Devices Corporation, Inc.). Células que expresan los subtipos NaV se recogen del cultivo de tejido y se ponen en suspensión a 0,5-4 millones de células por mL de Baño1. El instrumento Ion Works mide los cambios en las corrientes de sodio en respuesta al pinzamiento de voltaje aplicado análogamente al ensayo tradicional de pinzamiento de membrana, excepto en un formato de 384 pocillos. Utilizando el Ion Works, se determinaron las relaciones dosis-respuesta en la modalidad de pinzamiento de voltaje por despolarización de la célula desde el potencial de retención específico del experimento a un potencial de test de aproximadamente 0 mV antes y después de la adición del compuesto de test. La influencia del compuesto sobre las corrientes se mide al potencial de test.

Ensayo de fijación de 1-benzazepin-2-ona

Las propiedades inhibitoras de los canales de sodio de los compuestos de la invención pueden determinarse también por métodos de ensayo descritos en Williams, B. S. et al., "Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV 1.7," Biochemistry, 2007, 46, 14693-14703.

Los compuestos ejemplificados de la Tabla 1 de esta memoria son activos contra uno o más canales de sodio como se mide utilizando los ensayos descritos anteriormente en esta memoria tal como se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3.

CI50: +++ <= 2,0 µM < ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
1	++
2	+++
3	+
4	+
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+
22	+
23	+++
24	++
25	+
26	++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+
31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+
37	+++
38	++
39	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
40	+++
41	+++
42	+
43	+
44	++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+
53	+++
54	++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+
61	++
62	+++
63	+
64	+++
65	+++
66	+++
67	+
68	++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	++
74	++
75	+++
76	+
77	+++
78	++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
79	+
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+
87	+++
88	++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+
105	+++
106	+++
107	+++
108	++
109	+
110	+++
111	+
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+
117	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
118	+++
119	+++
120	++
121	+
122	+++
123	+++
124	+++
125	++
126	++
127	+++
128	+++
129	+++
130	++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+
146	+++
147	++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+
154	++
155	+
156	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
157	+
158	+++
159	++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+
164	+++
165	+++
166	+
167	+++
168	+++
169	+++
170	+
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	++
177	+
178	+
179	++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+
193	+++
194	+++
195	+

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
196	+
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	++
203	+++
204	+
205	+
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	+
219	+++
220	++
221	+
222	+++
223	++
224	+
225	+
226	+++
227	+
228	+++
229	++
230	+++
231	+
232	+++
233	+++
234	+

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+
240	+++
241	+
242	+++
243	+++
244	+++
245	+++
246	+
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+
253	+++
254	+++
255	+++
256	+
257	+++
258	+++
259	+++
260	++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	++
268	+
269	+++
270	+++
271	+
272	++
273	++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
274	+++
275	++
276	+++
277	+++
278	+
279	+++
280	+++
281	+++
282	+++
283	++
284	+++
285	++
286	+++
287	++
288	+++
289	+++
290	+++
291	+++
292	+
293	+
294	+++
295	+
296	+++
297	+++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+
302	++
303	+
304	+++
305	+++
306	++
307	+++
308	+++
309	+
310	+
311	+++
312	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	++
318	+++
319	+
320	+++
321	+
322	+++
323	+
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+
329	++
330	++
331	+
332	+++
333	+++
334	+
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+
343	+++
344	++
345	+
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
352	++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+
363	+++
364	+
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+++
370	+++
371	+++
372	+++
373	+++
374	+
375	+++
376	++
377	+++
378	+++
379	+++
380	+++
381	+++
382	++
383	++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	+
389	+++
390	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
391	+
392	++
393	+
394	++
395	+++
396	+++
397	+++
398	+++
399	++
400	+
401	+++
402	++
403	+
404	+++
405	+++
406	++
407	++
408	+++
409	+++
410	+++
411	+++
412	+++
413	+++
414	++
415	+++
416	+
417	+
418	+++
419	+++
420	+++
421	+
422	+++
423	+++
424	+++
425	+
426	+++
427	+++
428	+++
429	++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
430	+
431	++
432	++
433	+++
434	+
435	++
436	+++
437	+++
438	+++
439	+++
440	+
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	++
447	+
448	+++
449	+++
450	+++
451	+
452	++
453	++
454	+
455	+++
456	++
457	+
458	++
459	+++
460	+++
461	+++
462	+++
463	+++
464	+++
465	+
466	+++
467	+++
468	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
469	++
470	+++
471	+++
472	+
473	+
474	++
475	+++
476	+++
477	+++
478	+
479	++
480	+++
481	+++
482	++
483	+++
484	+++
485	+++
486	+++
487	+++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
496	++
497	+
498	+++
499	+++
500	+++
501	+++
502	+
503	+++
504	+
505	+++
506	++
507	+

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
508	+++
509	+++
510	+++
511	+
512	++
513	+++
514	+
515	+
516	+++
517	+++
518	+++
519	+
520	+++
521	+++
522	+++
523	+++
524	+++
525	+++
526	+++
527	+
528	+++
529	+
530	+++
531	+++
532	+
533	+++
534	+
535	+
536	++
537	+++
538	+++
539	+
540	+
541	+++
542	+
543	+++
544	+++
545	++
546	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
547	+
548	+++
549	+++
550	+++
551	+++
552	+++
553	+++
554	+++
555	+++
556	+++
557	+++
558	+
559	+++
560	+++
561	+++
562	+++
563	+++
564	+++
565	++
566	+++
567	+++
568	+++
569	+++
570	+++
571	++
572	+++
573	+++
574	+++
575	+++
576	+++
577	+
578	++
579	+++
580	+++
581	++
582	+++
583	+++
584	+++
585	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
586	++
587	+++
588	+
589	+++
590	++
591	+++
592	+++
593	+++
594	+
595	+++
596	+
597	+
598	+++
599	+++
600	+++
601	+++
602	+++
603	+
604	+++
605	+
606	+
607	++
608	+++
609	++
610	+++
611	+++
612	+++
613	+
614	+
615	+
616	+++
617	+++
618	+
619	+++
620	++
621	+++
622	++
623	+++
624	++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
625	+
626	+++
627	+++
628	+++
629	+++
630	+++
631	+
632	+++
633	+
634	+
635	++
636	+++
637	++
638	+++
639	+++
640	++
641	+++
642	+++
643	+++
644	+++
645	+++
646	+++
647	+++
648	+++
649	+++
650	+++
651	+++
652	+
653	++
654	+++
655	+++
656	+++
657	+++
658	+++
659	+
660	+++
661	+++
662	+++
663	+++

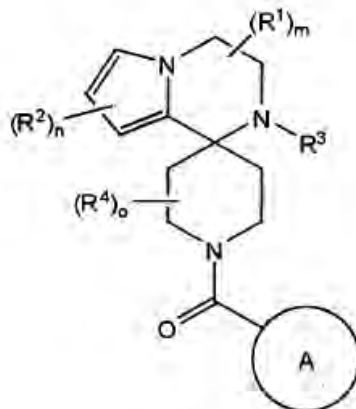
CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
664	+++
665	+++
666	+++
667	+++
668	+++
669	+++
670	+
671	+++
672	+++
673	+++
674	+++
675	+++
676	+++
677	+
678	++
679	++
680	+++
681	++
682	+
683	+++
684	+
685	+++
686	+++
687	+++
688	+++
689	+
690	+++
691	+++
692	+++
693	+++
694	++
695	+++
696	+
697	+++
698	++
699	+++
700	+++
701	+++
702	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
703	+
704	+++
705	+++
706	+++
707	+++
708	+++
709	+++
710	+++
711	+++
712	+++
713	++
714	+
715	+++
716	+++
717	+++
718	++
719	++
720	+
721	+++
722	+++
723	+++
724	+++
725	+
726	+++
727	+++
728	+++
729	+++
730	+++
731	++
732	+++
733	+++
734	+
735	+++
736	+++
737	+++
738	+++
739	+
740	+++
741	+++

CI50: +++ <= 2,0 µM< ++ <= 5,0 µM < +	
Comp. No.	Datos de Actividad Agrupada
742	++
743	+++
744	+++
745	+++
746	+++
747	+++
748	+
749	++
750	+
751	+++
752	+++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
en donde, independientemente para cada aparición:

R¹ es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, halo, CN, NR⁸SO₂R⁸, SO₂R⁸, SR⁸, SOR⁸, NR⁸COR⁸, NR⁸CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, heterocicloalquilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁸, o dos R¹ considerados juntos forman un grupo oxo, o un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros, o un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

R² es H, C1-C8 alquilo, halo, C1-C8 haloalquilo, CN, OH, SO₂R⁸, SR⁸, SOR⁸, CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, CHF₂, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸;

R³ es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, CO₂R⁸, COR⁸, COH, CON(R⁸)₂, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CHF₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸;

R⁴ es H, C1-C8 alquilo, halo, C3-C8 cicloalquilo, en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸, o dos R⁴ considerados juntos forman un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros;

R⁸ es H, C1-C8 alquilo, CF₃, C3-C8 cicloalquilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, o dos R⁸ considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo;

R⁹ es H, CF₃, CO₂R, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R)₂, NRCOR, CON(R)₂, CN, halo, o SO₂R;

R es H, C1-C8 alquilo, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

A es un arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

m es un número entero de 0 a 4 inclusive;

n es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

o es un número entero de 0 a 4 inclusive.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, independientemente para cada aparición:

R¹ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, halo, CN, NR⁸SO₂R⁸, SO₂R⁸, SR⁸, SOR⁸, NR⁸COR⁸, NR⁸CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, heterocicloalquilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁸, o dos R¹ considerados juntos forman un grupo oxo, o un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros, o un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

R² es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 haloalquilo, CN, OH, SO₂R⁸, SR⁸, SOR⁸, CO₂R⁸, CON(R⁸)₂, SO₂N(R⁸)₂, CF₃, CHF₂, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸;

R³ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, CO₂R⁸, COR⁸, COH, CON(R⁸)₂, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁸;

R⁴ es H, C1-C6 alquilo, halo, C3-C8 cicloalquilo, en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas por O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁸, o dos R⁴ considerados juntos forman un anillo cicloalquilo condensado de 3 a 7 miembros;

R⁸ es H, C1-C6 alquilo, CF₃, C3-C8 cicloalquilo, o un (C1-C8)-R⁹ de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH₂ pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, o dos R⁸ considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo;

R⁹ es H, CF₃, CO₂R, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R)₂, NRCOR, CON(R)₂, CN, o SO₂R;

R es H, C1-C6 alquilo, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

A es un arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

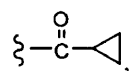
m es un número entero de 0 a 4 inclusive;

n es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

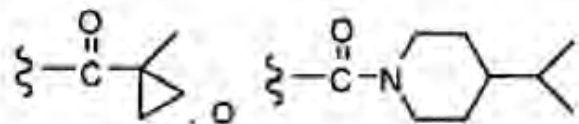
o es un número entero de 0 a 4 inclusive.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es H, C1-C8 alquilo, halo, CF_3 , CN, COR^8 , $CON(R^8)_2$, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado, o cíclico, en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , CF_2 , o NR^8 .

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es $COCF_3$, $COTBu$, Cl, $COCH_3$, CF_2CF_3 , CH_2CF_3 , CF_3 , CN, Br, $COCH(CH_3)_2$, $COCH_2CH_3$, $CH(OH)CF_3$, SO_2CH_3 ,



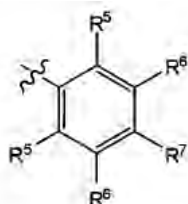
COPh,



5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es H, C1-C8 alquilo, CO_2R^8 , COR^8 , COH, $CON(R^8)_2$ o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado, o cíclico, en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR^8 .

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH , $CH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH_2CON(CH_3)_2$, CH_2CONH_2 , CH_2CN , bencilo, ciclobutilo, $CH_2CH(CH_2)_2$, $CH(CH_2)_2$, CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $COCH_3$, $COCH_2CH_3$, CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, COH, $CONH(CH_3)_2$, o $CONHCH_3$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es



en donde:

R^5 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ;

R^6 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ;

R^7 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , $OSOR^8$, SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico, en donde p es 1 ó 2 y en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ; o dos apariciones de R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 son ambas C1-C8 alquilo y, junto con los carbonos a los cuales están unidas, forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^5 es H, C1-C8 alquilo, C1-C8 alcoxi, halo, OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado, o cíclico, en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR^7 .

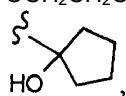
9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^5 es H, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , OPh, Ph, $OCHF_2$, o F.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^6 es H, C1-C8 alquilo, C1-C8 alcoxi, halo, R^9 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 .

5 11. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^6 es H, CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CF_3 , CN, Ph, SO_2CH_3 , OH, $CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, F, Cl, o CH_2OH .

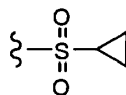
10 12. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^7 es H, C1-C8 alquilo, C1-C8 alcoxi, SO_2R^8 , OSO_2R^8 , $SO_2N(R^8)_2$, R^9 , $OCHF_2$, OCF_3 , o un (C1-C8)- $(R^9)_p$ de cadena lineal, ramificado o cíclico, en donde p es 1 ó 2, y en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR^8 .

15 13. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^7 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , tBu, Cl, F, OH, $C(=CH_2)CH_3$, $OC(=CH_2)CH_3$, OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_2OH , OCH_2CH_2OH , $OCH_2CH_2CH_2OH$, OtBu, $OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, $CH(OH)CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$,

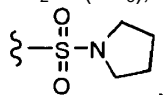


SO_2CH_3 , SO_2tBu , $SO_2CH_2CH_3$, $SO_2CH_2CH(CH_3)_2$, $SO_2CH(CH_3)_2$,

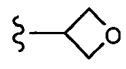
20



$SO_2NH(CH_3)$, $SO_2NH(CH(CH_2)_2)$, $SO_2NH(CH_2CH_3)$, $SO_2NH(CH(CH_3)_2)$, $SO_2N(CH_3)_2$,

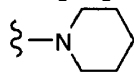


OPh, Ph,

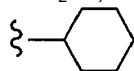


25

$OCH_2CH_2OCH_3$, $CH(CH_3)_2$, $SO_2N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_2OPh ,

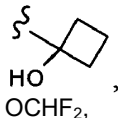


OCH_2Ph , $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3 , $OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2Ph ,

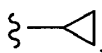


30

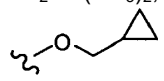
$CCCH_2OCH_3$, $-SO_2CHF_2$, OCF_3 ,



$OCHF_2$,

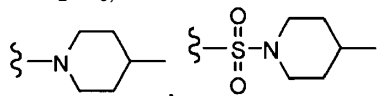


$CH_2CH(CH_3)_2$, OCH_2tBu ,

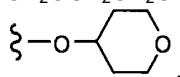


35

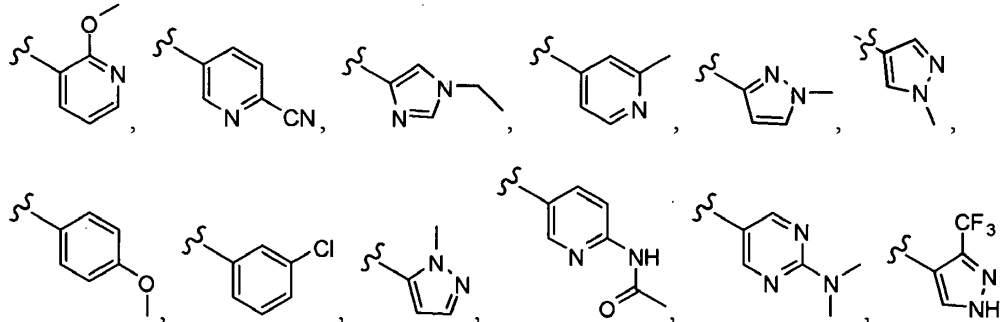
OCH_2CF_3 ,



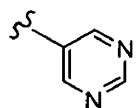
$CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $CH_2OCH_2CF_3$, SO_2CF_3 , $C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $C(CH_2CH_3)_3$, $CH(OCH_2CF_3)_2$,



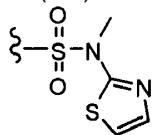
CF₃, OCH₂C(CH₃)₂F,



5



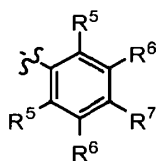
CH(OH)CH₂OCH₂CF₃, CH(OCH₂CF₃)CH₂OH, OSO₂CF₃,



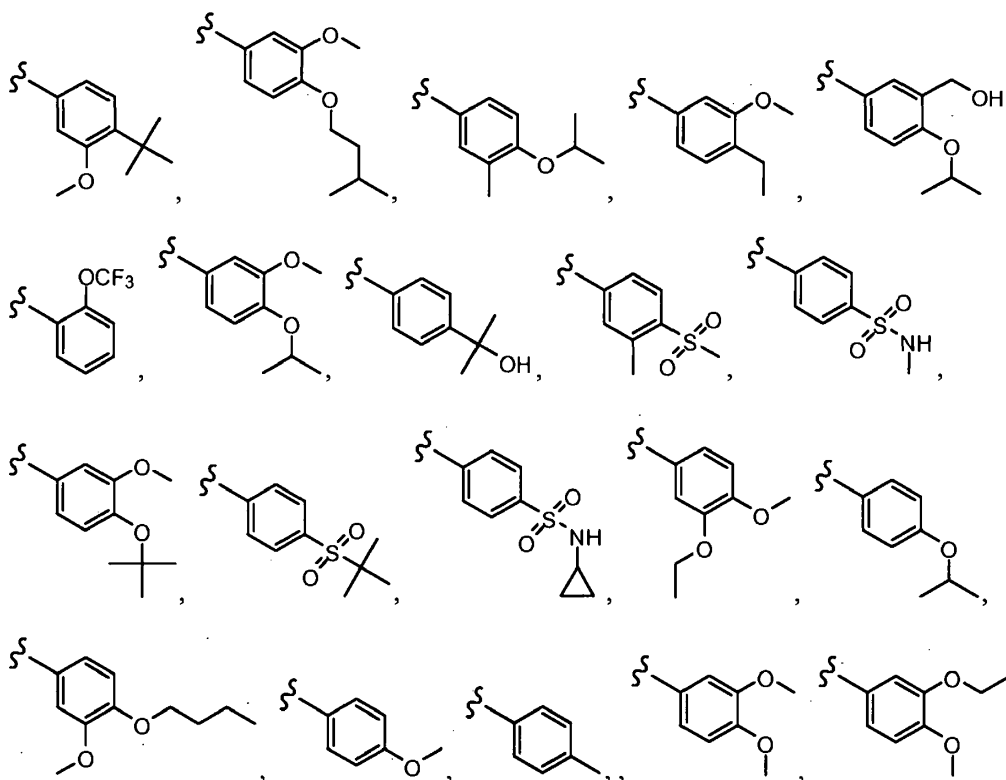
u OCH₂CH₂OCF₃.

10

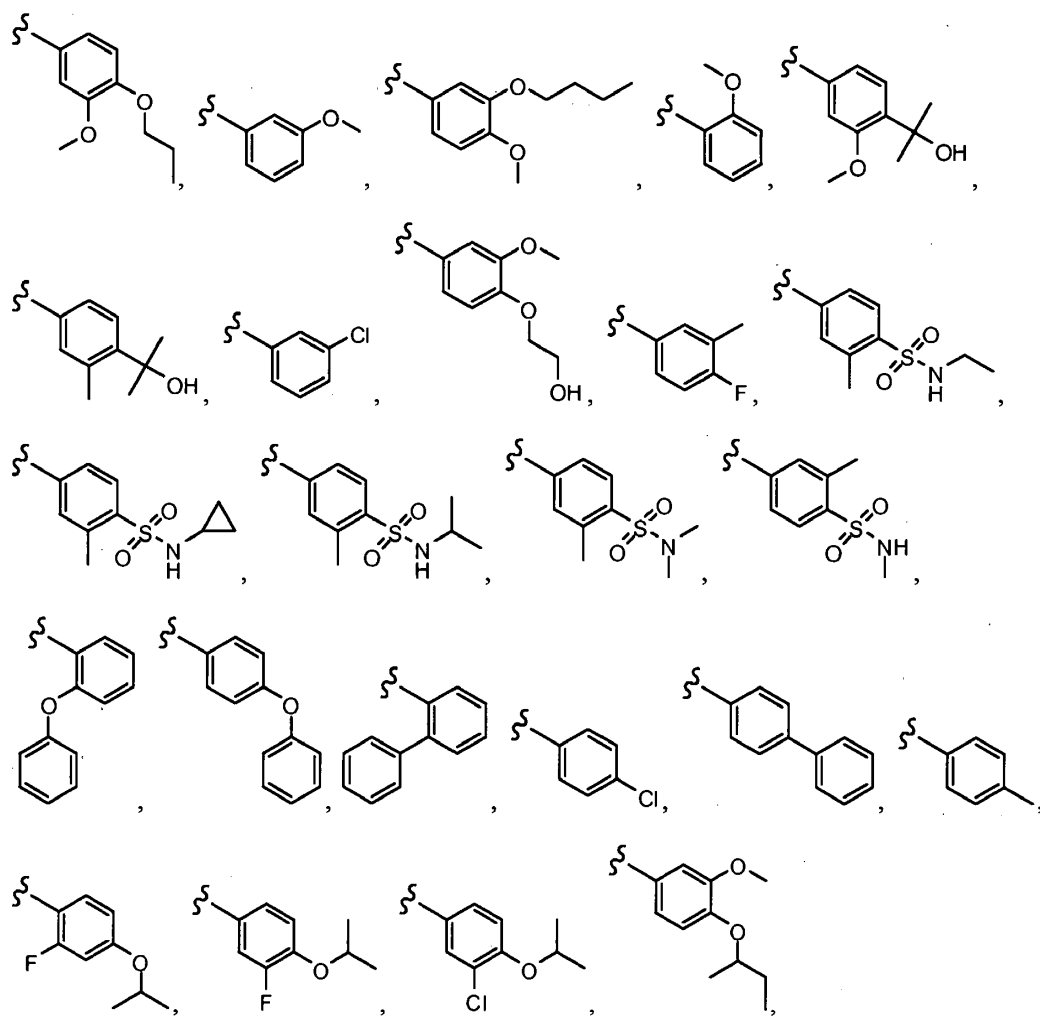
14. El compuesto de la reivindicación 7, en donde



15 es:

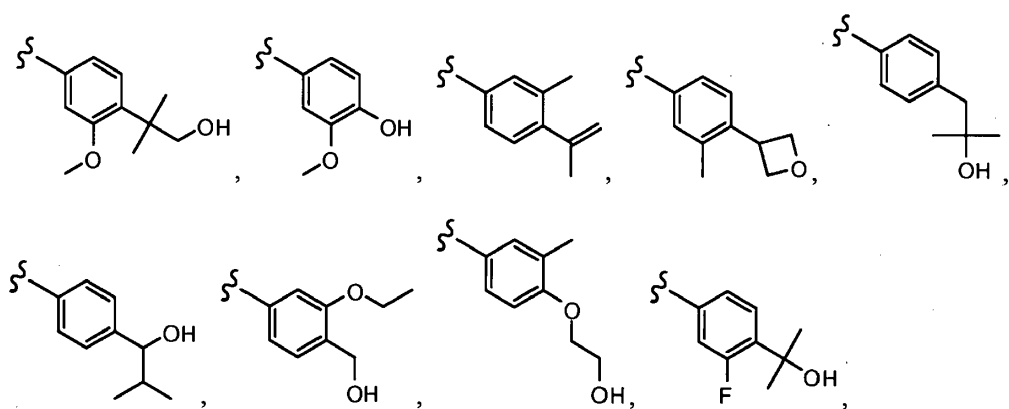


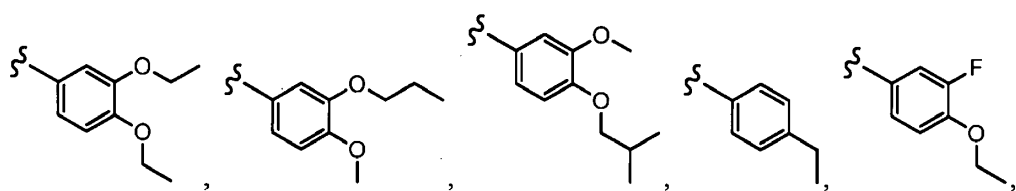
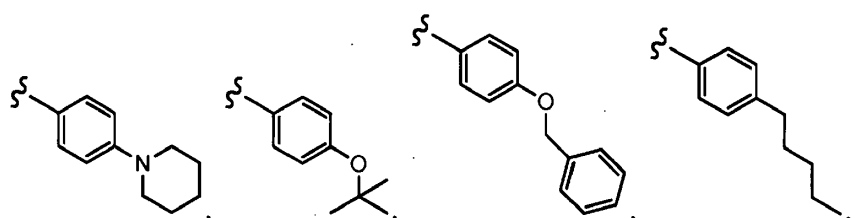
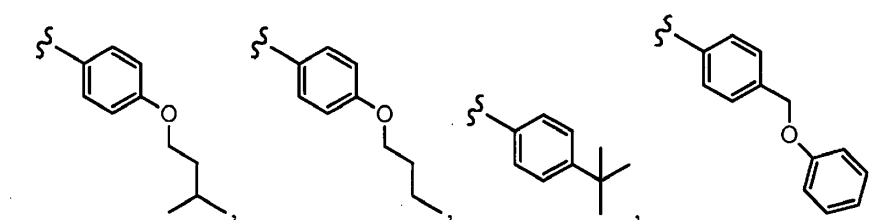
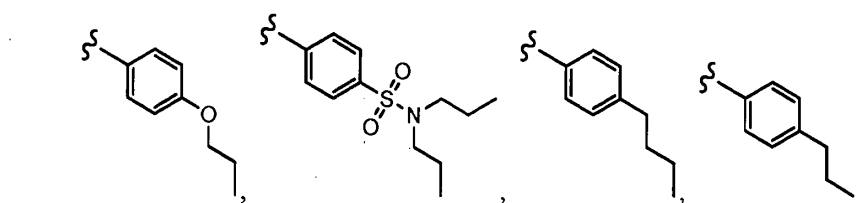
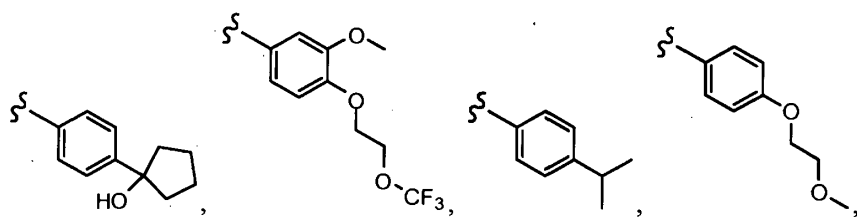
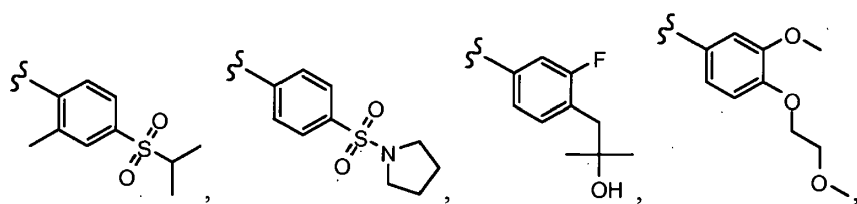
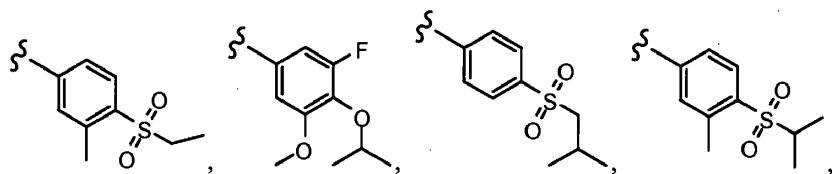
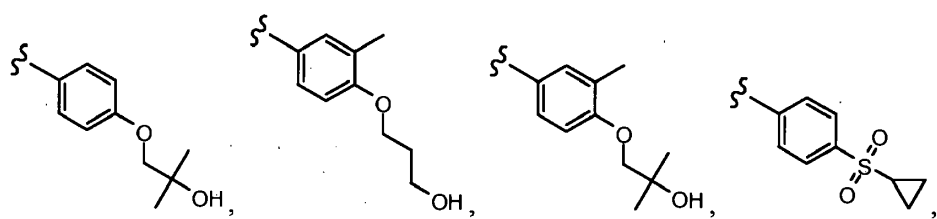
20

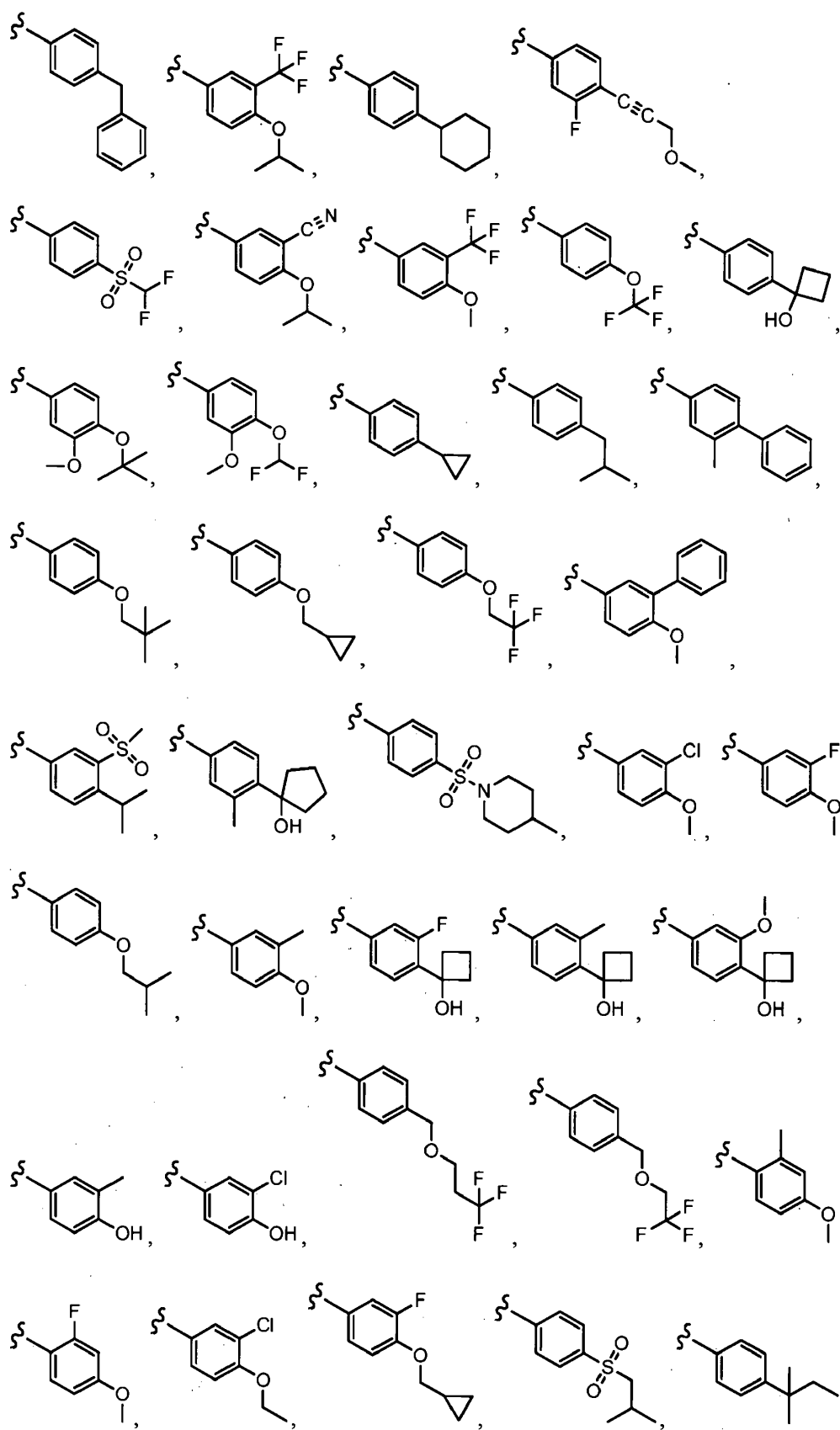


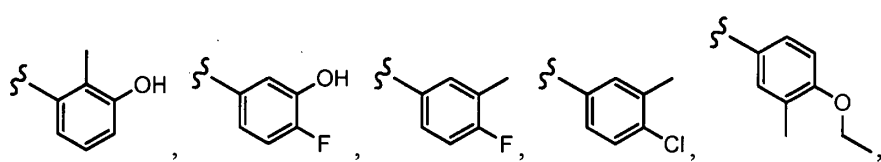
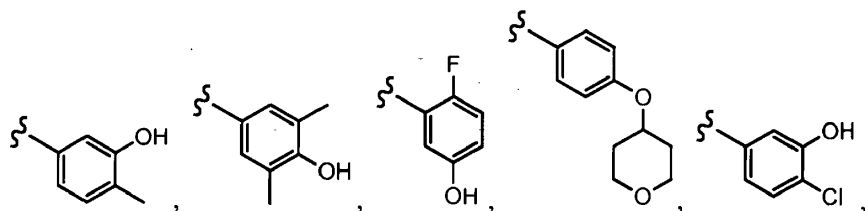
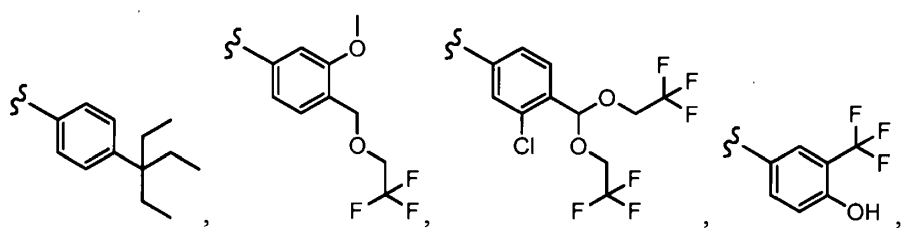
5

10

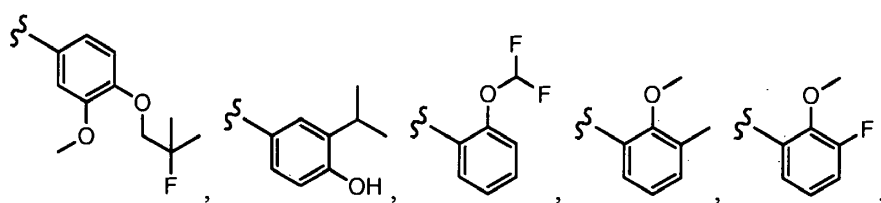
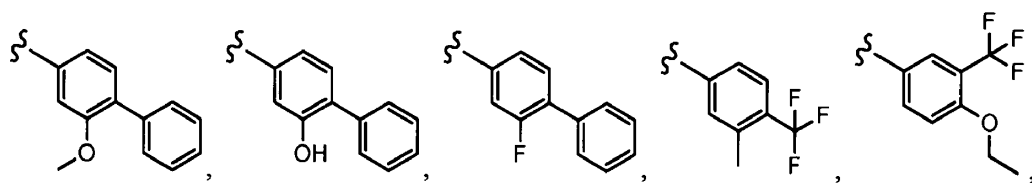




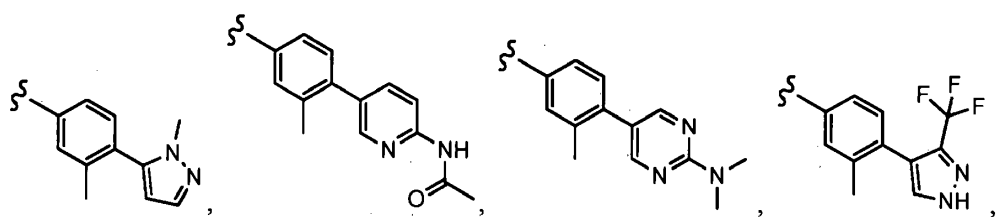
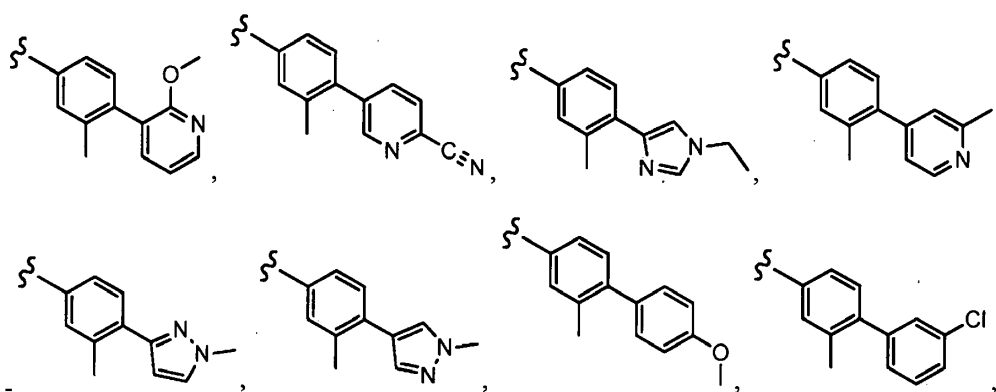




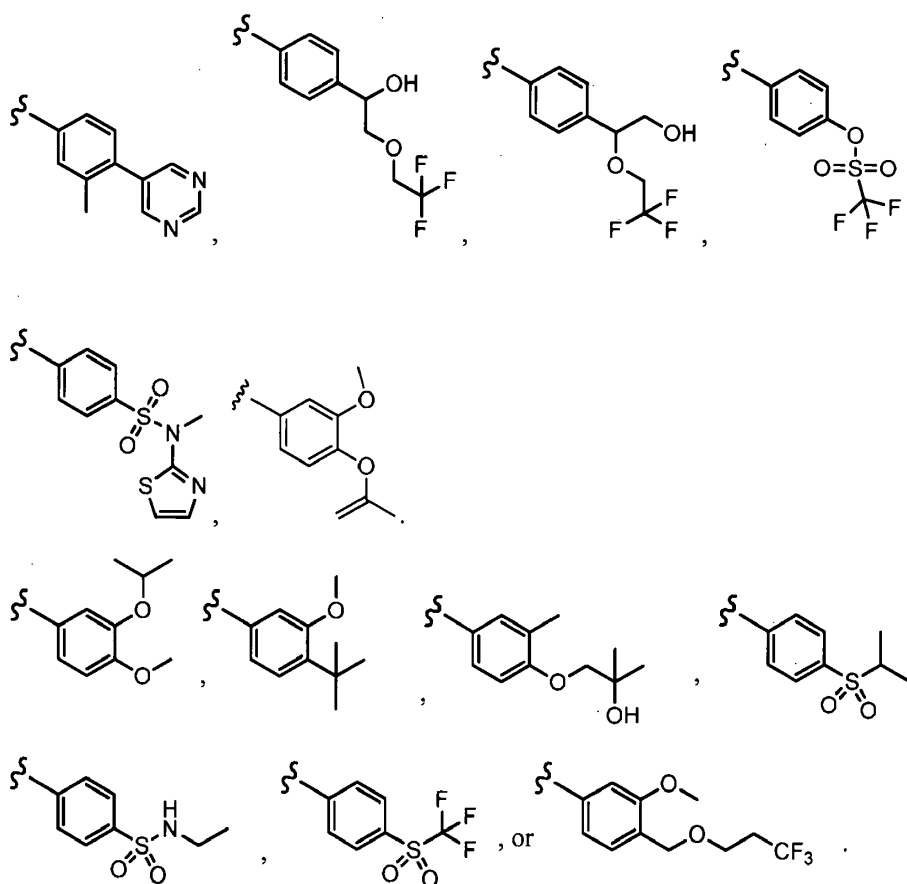
5



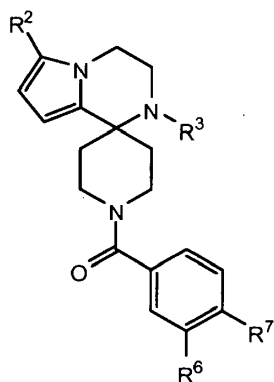
10



15



15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula **IA**:



IA

en donde:

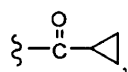
R^2 es C1-C8 alquilo, halo, C1-C8 haloalquilo, CN, OH, SO_2R^8 , SR^8 , SOR^8 , COR^8 , CO_2R^8 , $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , CHF_2 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , CF_2 , o NR^8 ;

R^3 es H, C1-C8 alquilo, CO_2R^8 , COR^8 , COH, $CON(R^8)_2$, CF_3 , o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta dos unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con CF_2 , O, CO, S, SO, SO_2 o NR^8 ;

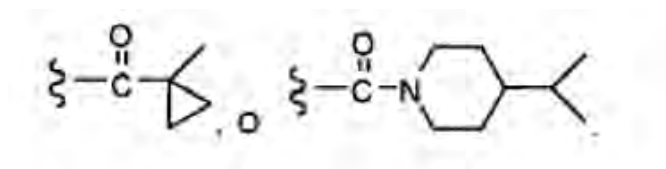
R^6 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, C3-C8 cicloalcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 ;

R^7 es H, C1-C8 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C8 alcoxi, halo, CN, OH, OR^8 , $N(R^8)_2$, $NR^8SO_2R^8$, SO_2R^8 , SOR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , NR^8COR^8 , $NR^8CO_2R^8$, $CON(R^8)_2$, $SO_2N(R^8)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, R^9 , heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, arilo, heteroarilo, o un (C1-C8)- R^9 de cadena lineal, ramificado o cíclico en donde hasta tres unidades CH_2 pueden estar reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 , o NR^8 .

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^2 es H, COCF_3 , COTBu , Cl, COCH_3 , CF_2CF_3 , CH_2CF_3 , CF_3 , CN, Br, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, COCH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, SO_2CH_3 ,



COPh,

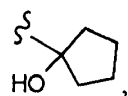


5

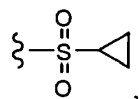
17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^3 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CONH_2 , CH_2CN , bencilo, ciclobutilo, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , COCH_3 , COCH_2CH_3 , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, COH, $\text{CONH}(\text{CH}_3)_2$, o CONHCH_3 .

10 18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^6 es H, CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CN, Ph, SO_2CH_3 , OH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, F, Cl, o CH_2OH .

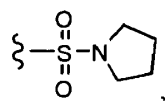
15 19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^7 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , tBu, Cl, F, OH, $\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$, $\text{OC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2OH , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OtBu, $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,



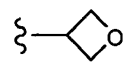
20 SO_2CH_3 , SO_2tBu , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



25 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2)_2)$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

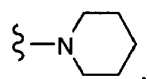


OPh, Ph,



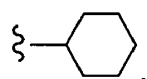
30

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2OPh ,

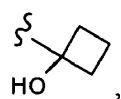


35

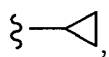
OCH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2Ph ,



40 $\text{CCCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CHF}_2$, OCF_3 ,

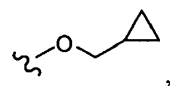


OCHF₂,



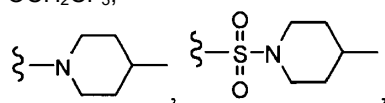
5

CH₂CH(CH₃)₂, OCH₂tBu,

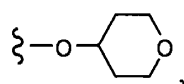


10

OCH₂CF₃,

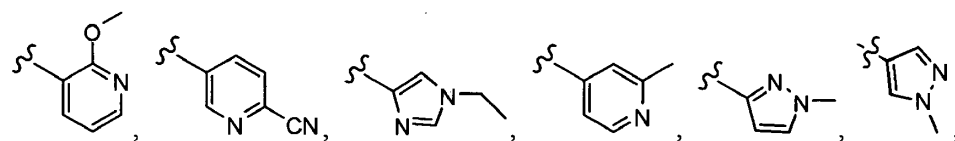


CH₂OCH₂CH₂CF₃, CH₂OCH₂CF₃, SO₂CF₃, C(CH₃)₂CH₂CH₃, C(CH₂CH₃)₃, CH(OCH₂CF₃)₂,

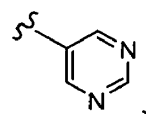
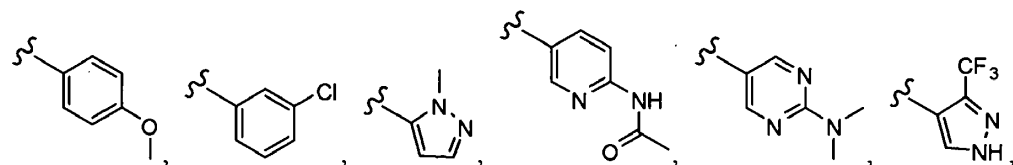


15

CF₃, OCH₂C(CH₃)₂F,

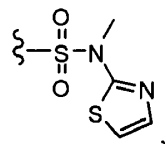


20



25

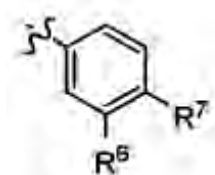
CH(OH)CH₂OCH₂CF₃, CH(OCH₂CF₃)CH₂OH, OSO₂CF₃,



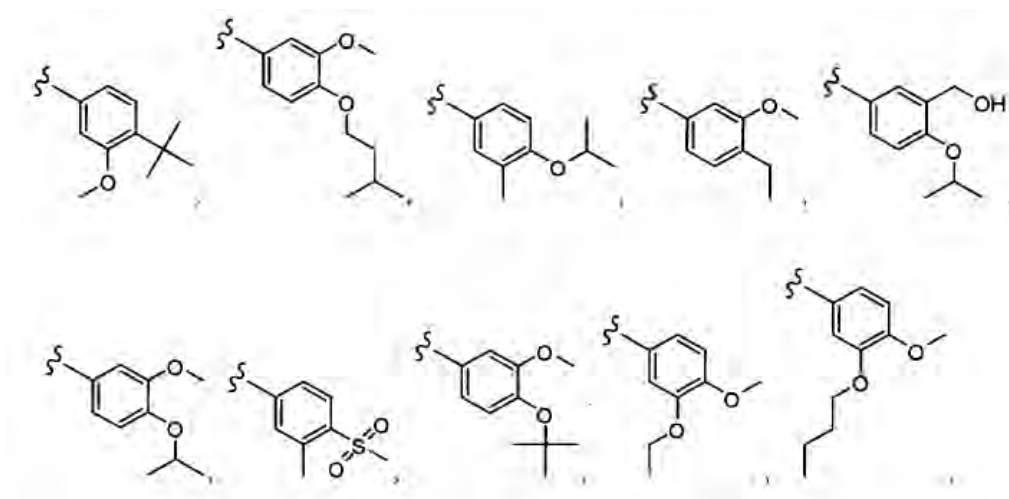
u OCH₂CH₂OCF₃.

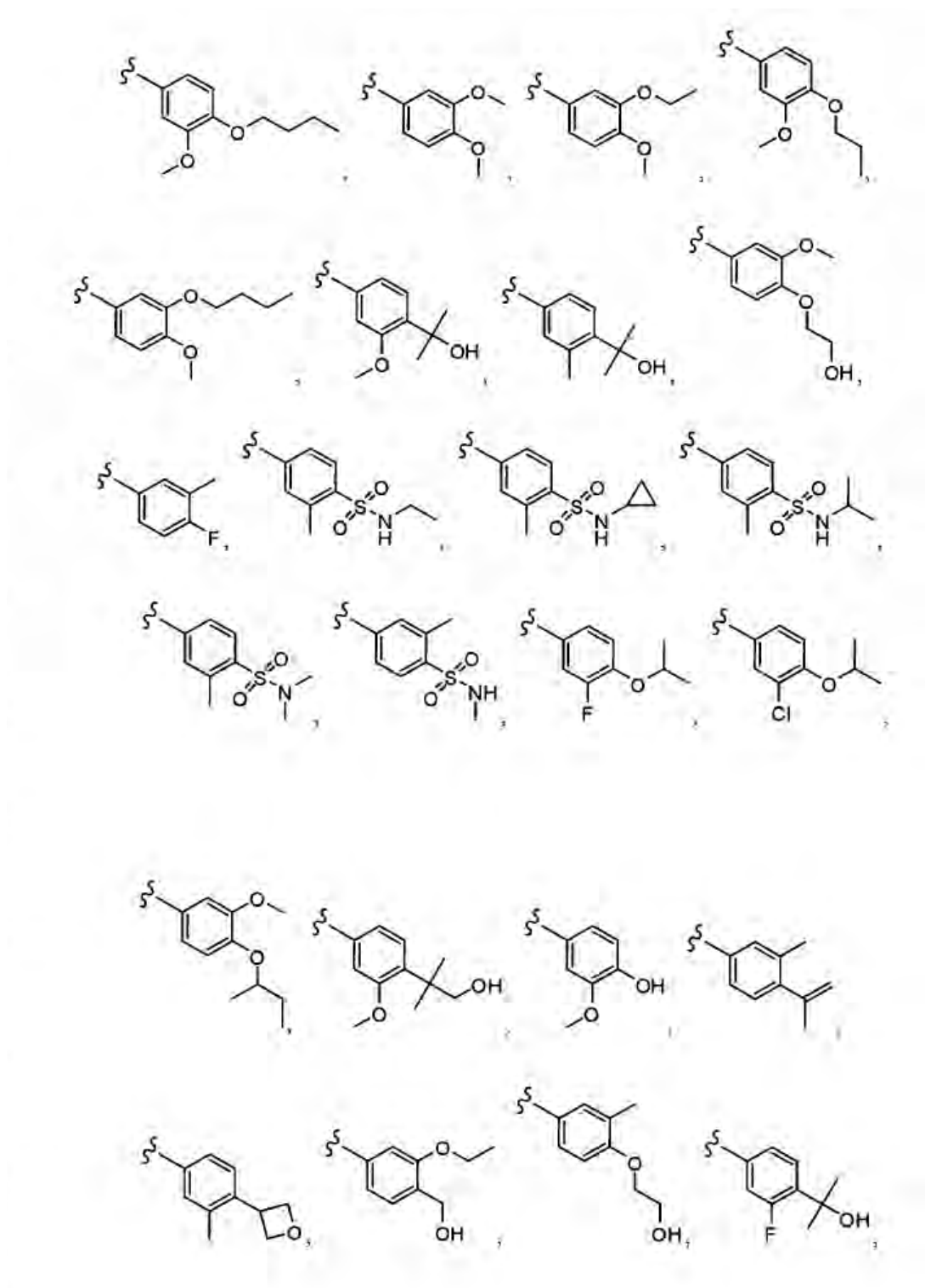
30

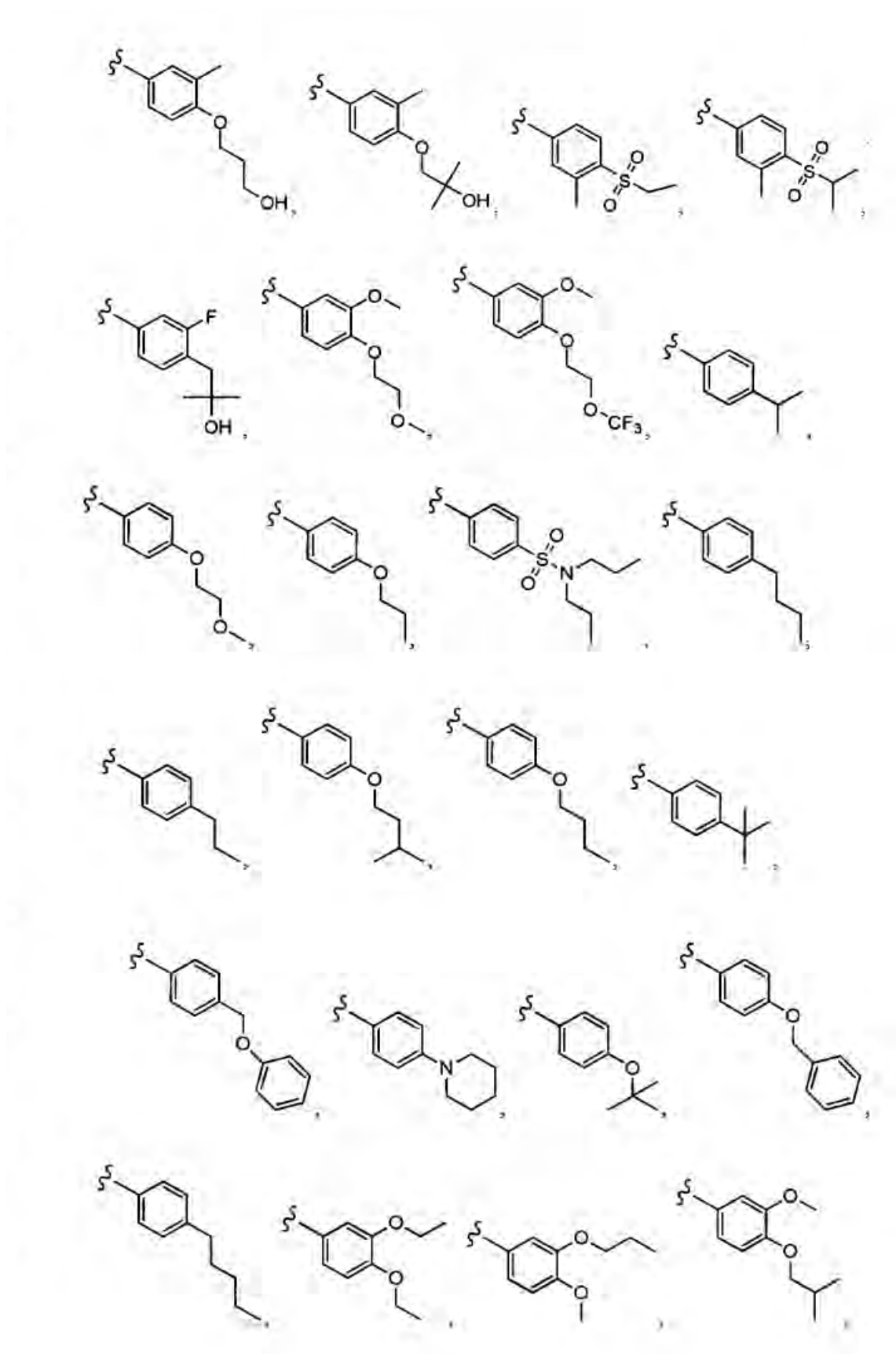
20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde el resto

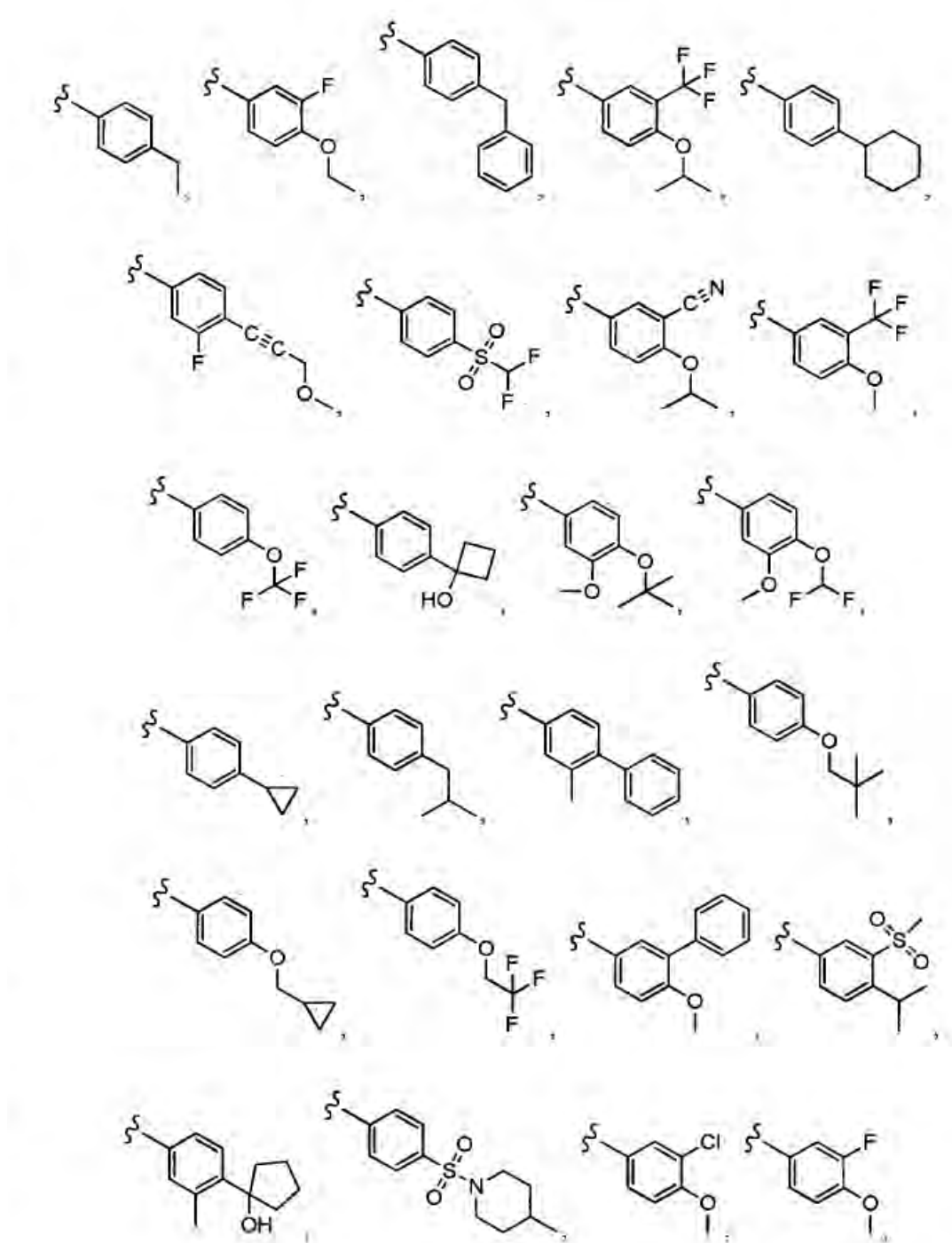


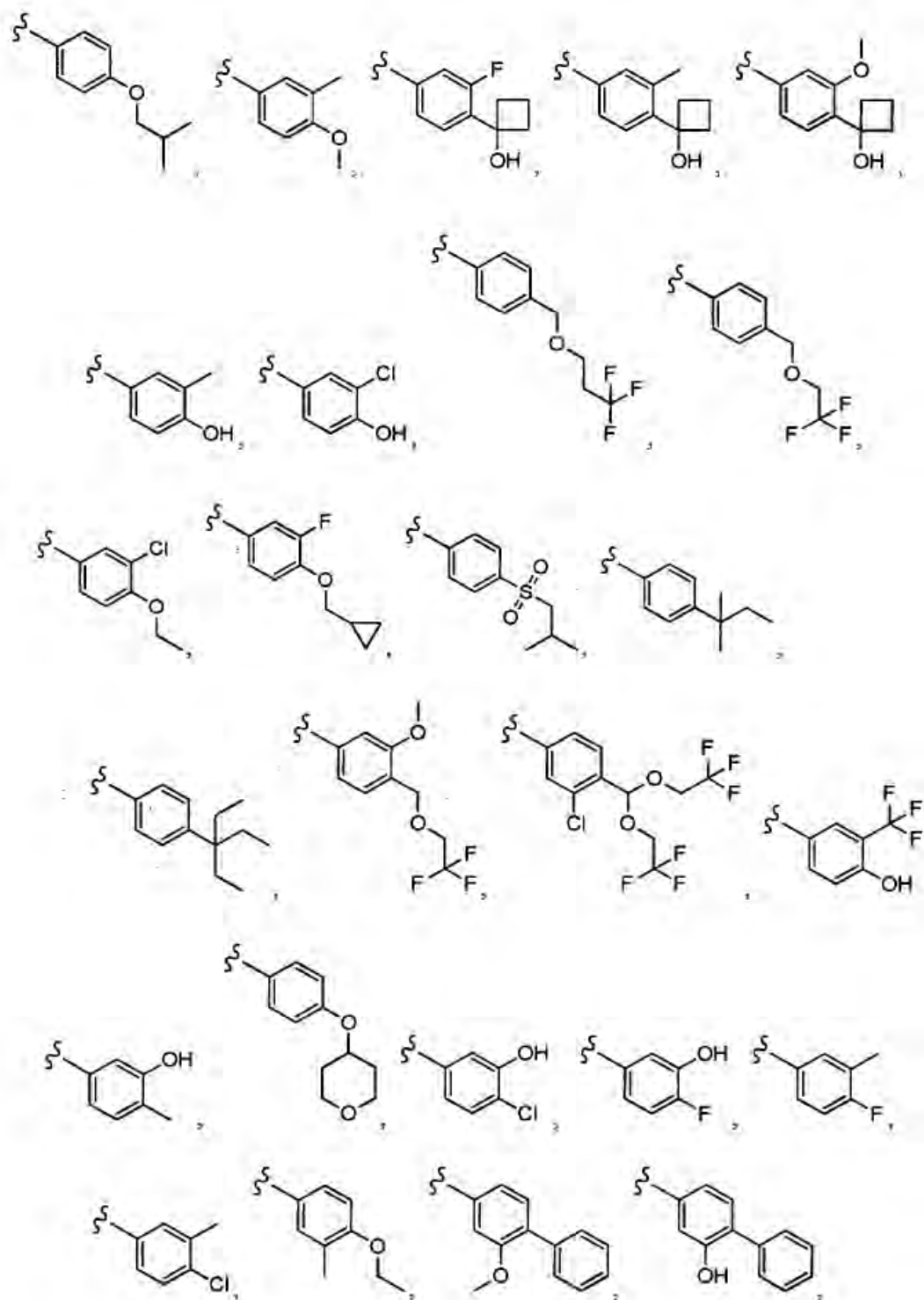
es:
:

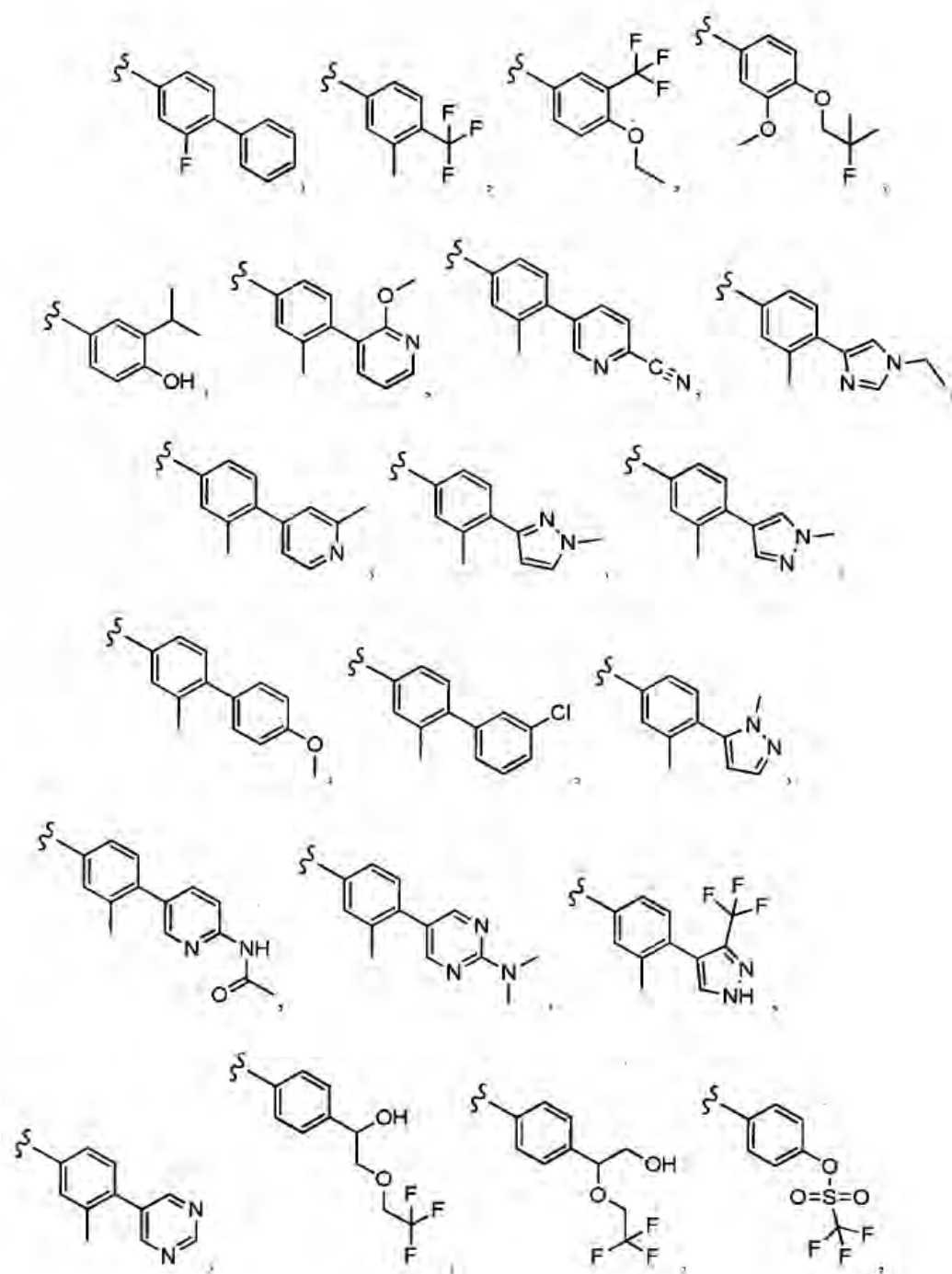


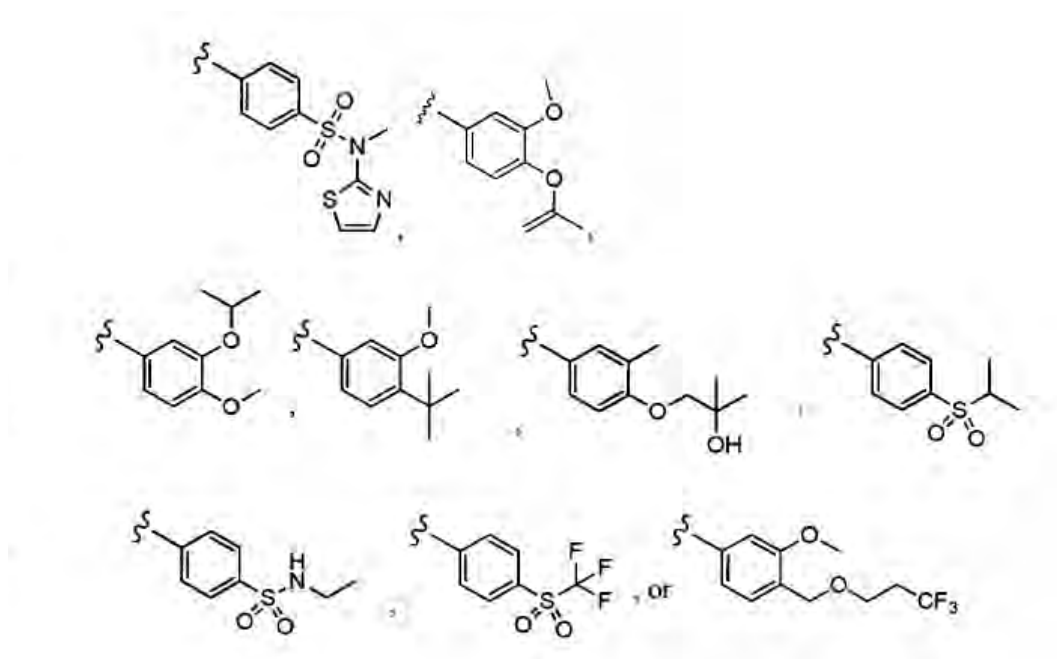






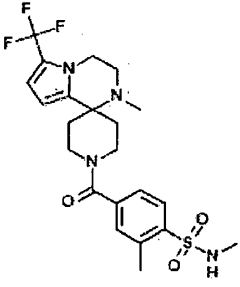
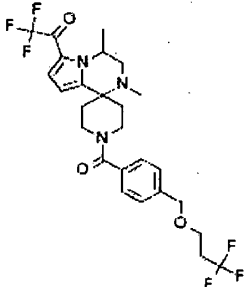
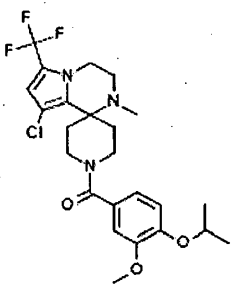
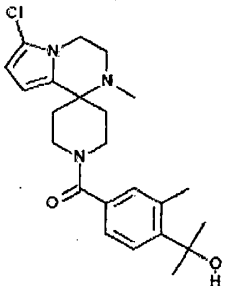
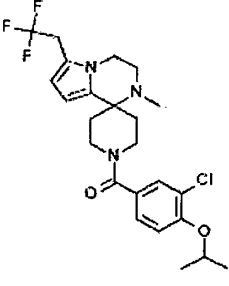
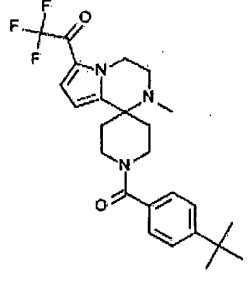
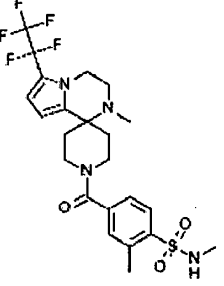
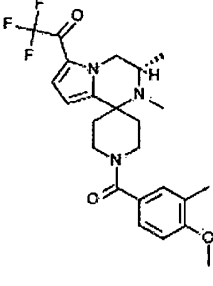
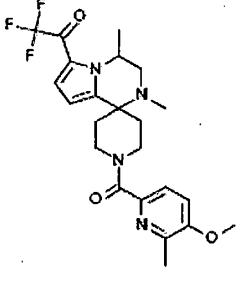
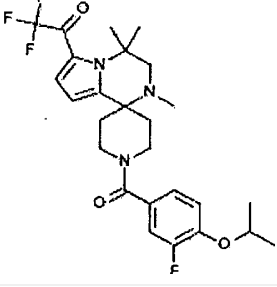
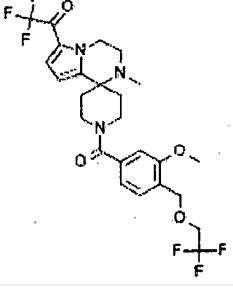
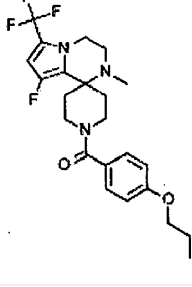


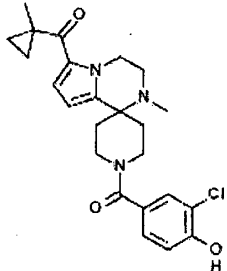
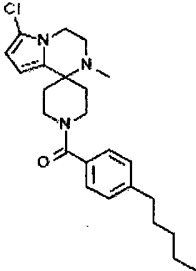
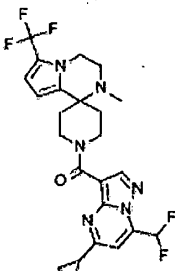
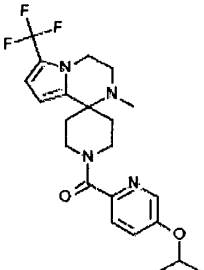
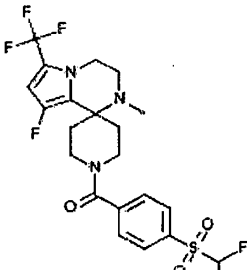
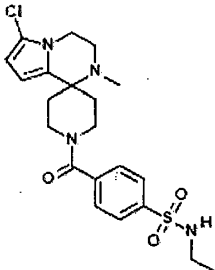
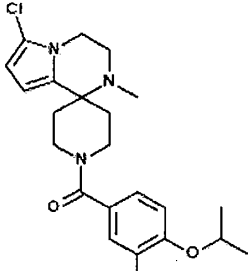
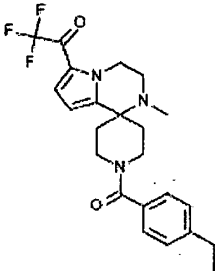
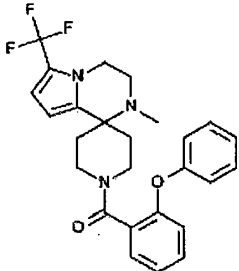
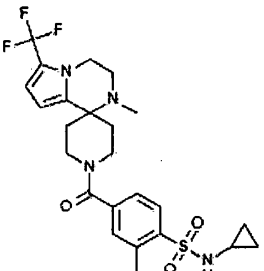
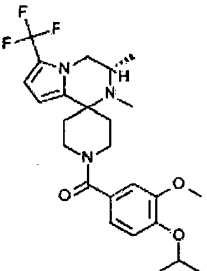
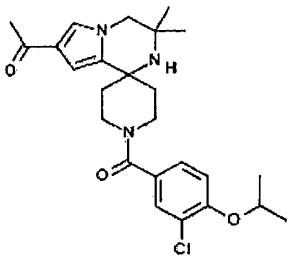


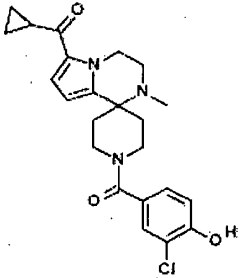
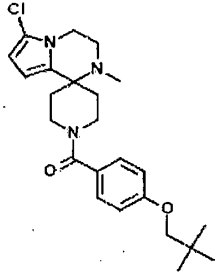
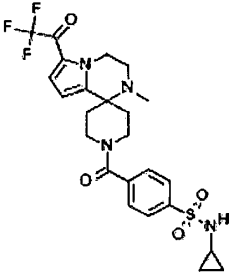
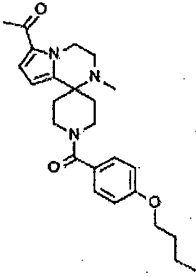
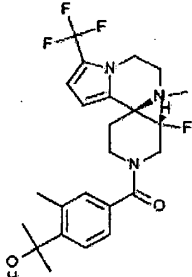
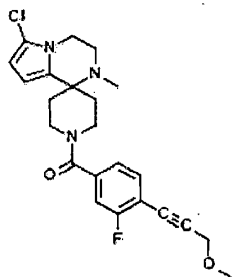
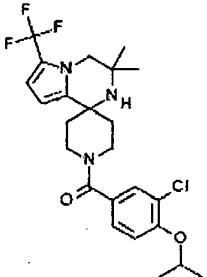
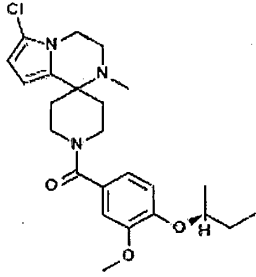
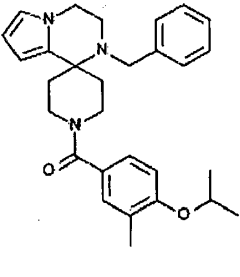
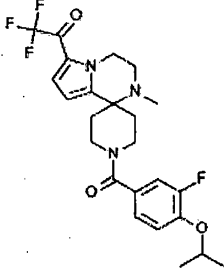
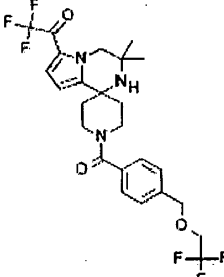
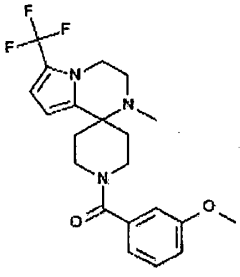


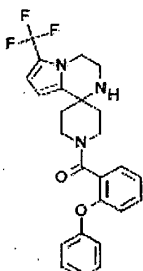
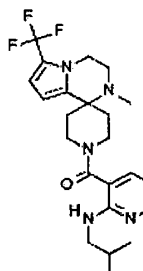
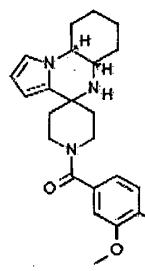
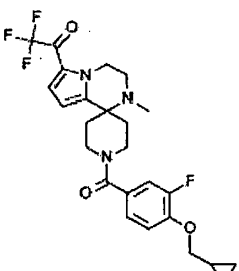
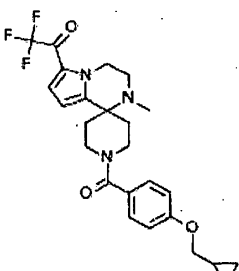
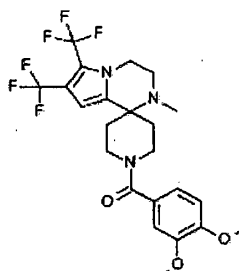
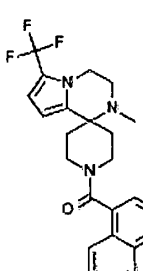
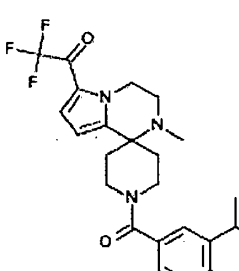
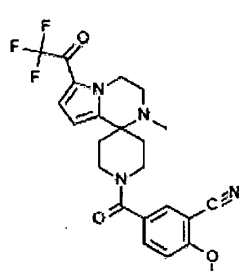
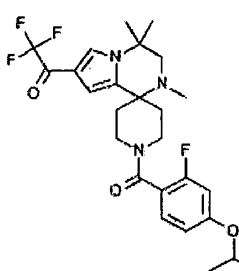
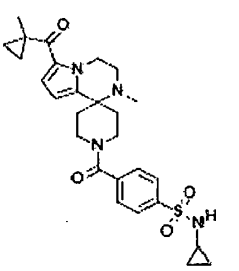
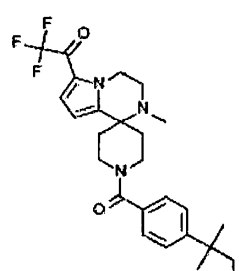
21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de la tabla siguiente:

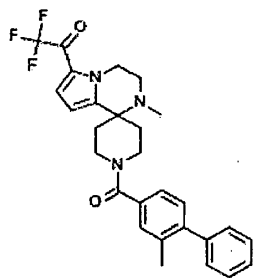
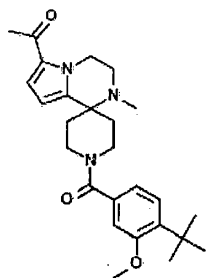
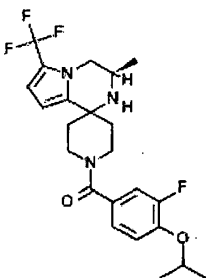
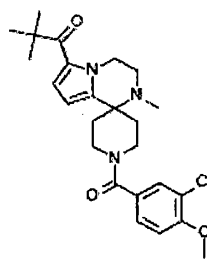
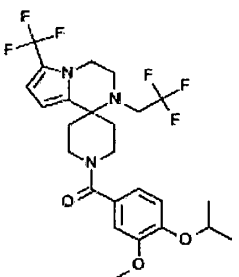
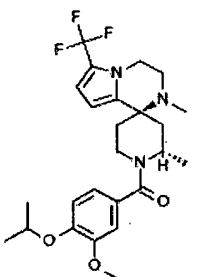
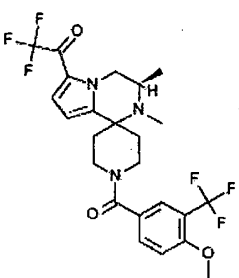
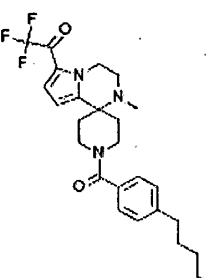
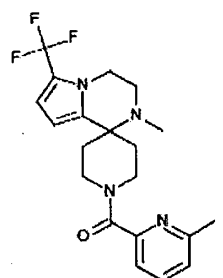
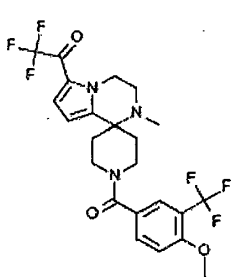
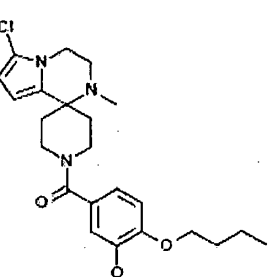
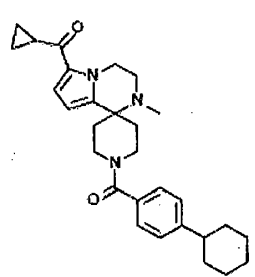
1	2	3
4	5	6
7	8	9

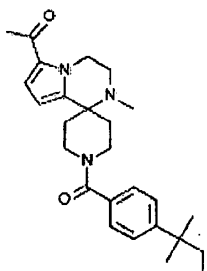
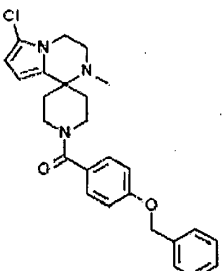
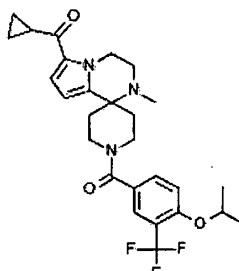
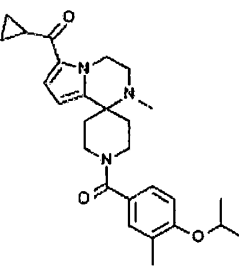
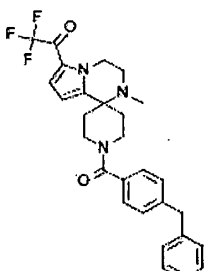
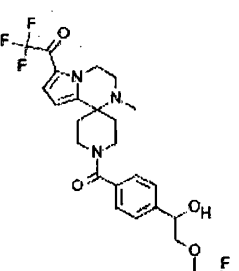
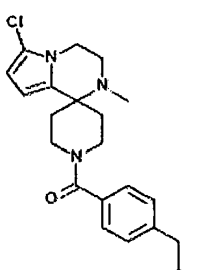
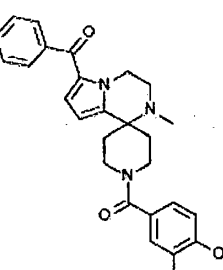
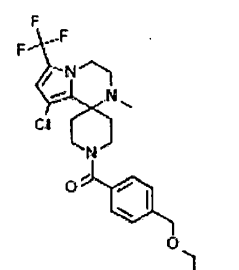
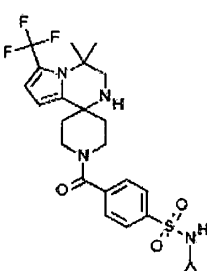
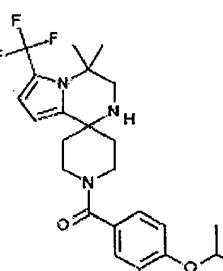
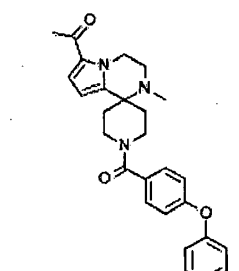
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21

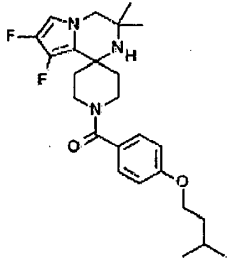
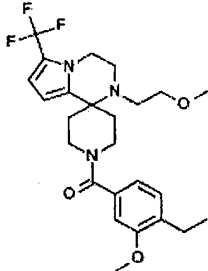
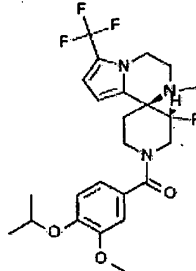
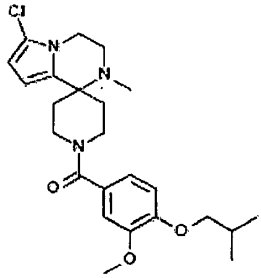
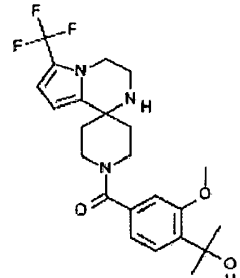
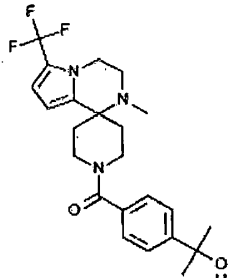
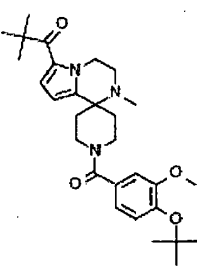
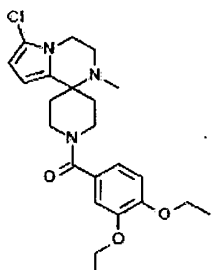
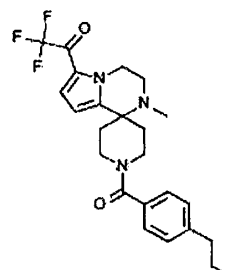
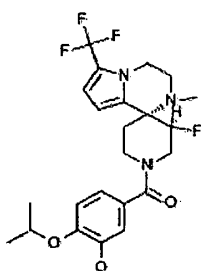
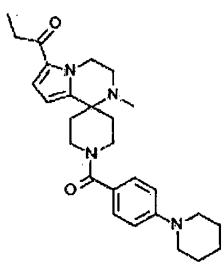
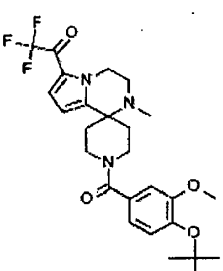
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33

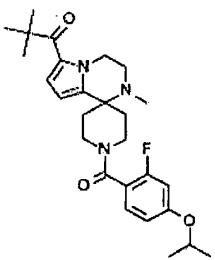
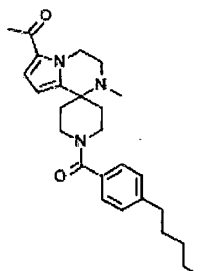
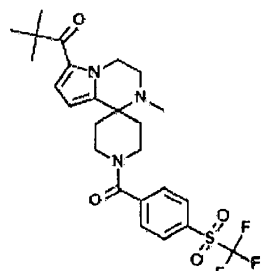
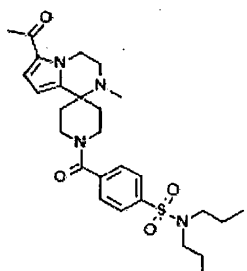
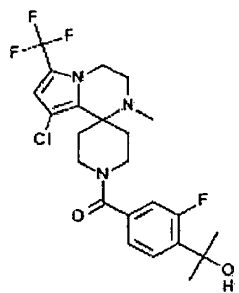
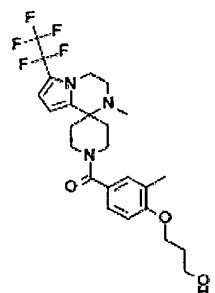
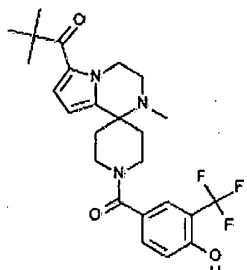
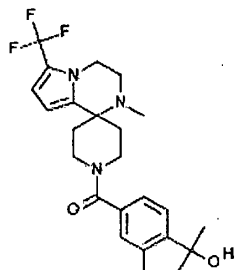
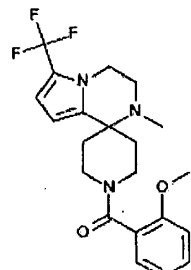
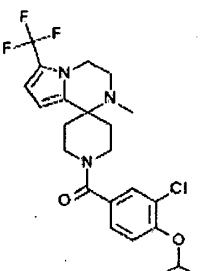
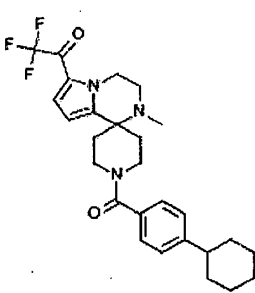
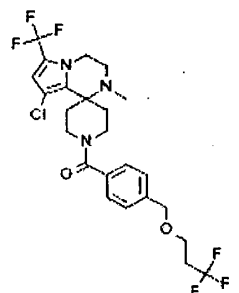
		
34	35	36
		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45

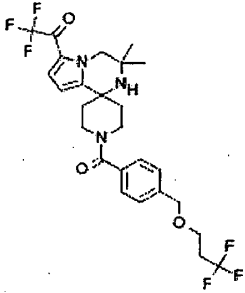
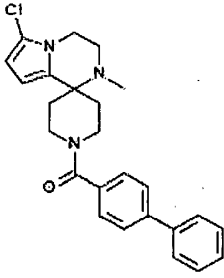
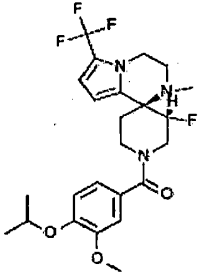
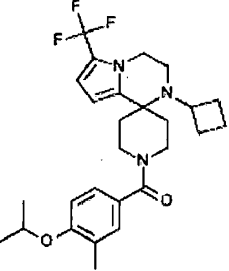
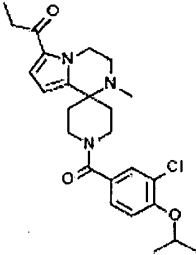
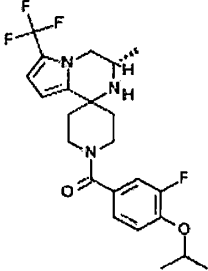
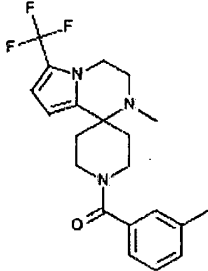
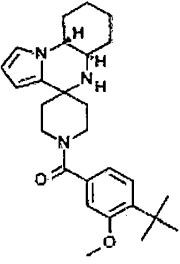
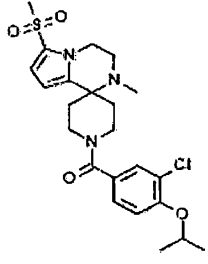
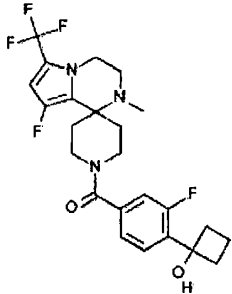
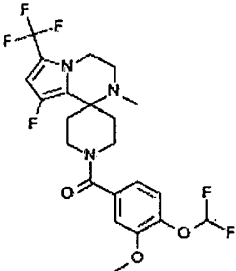
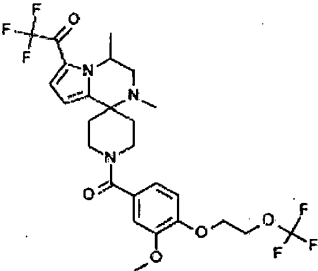
		
46	47	48
		
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57

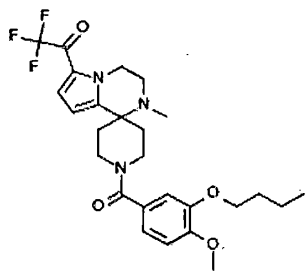
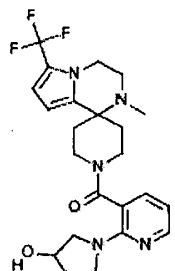
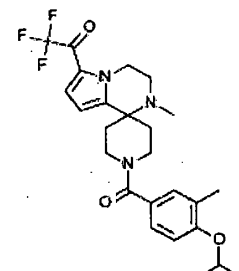
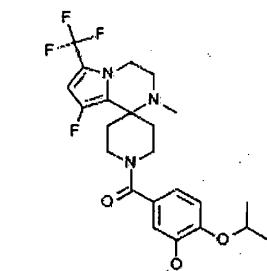
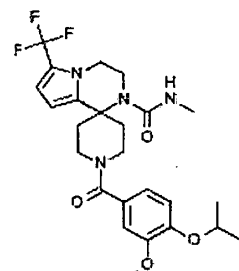
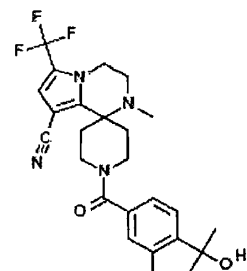
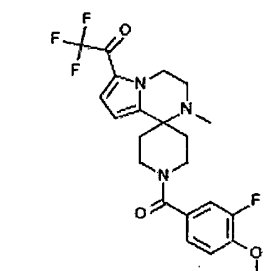
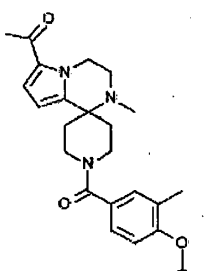
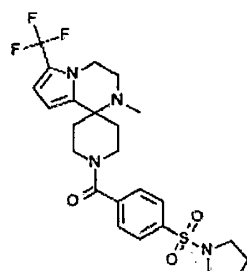
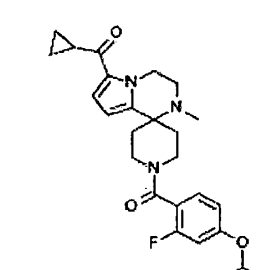
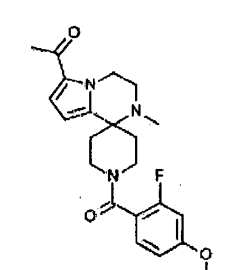
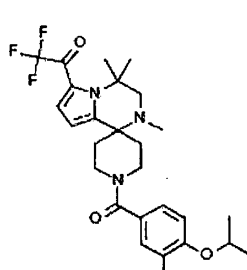
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69

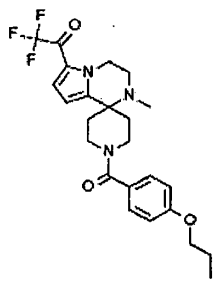
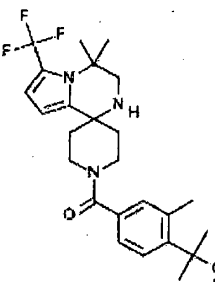
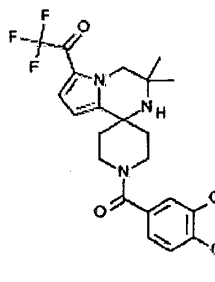
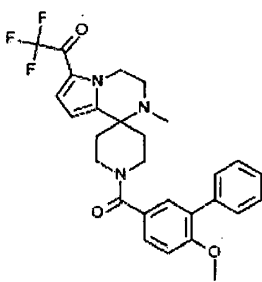
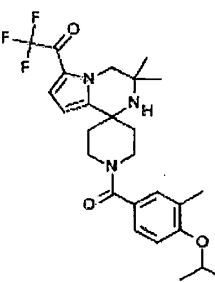
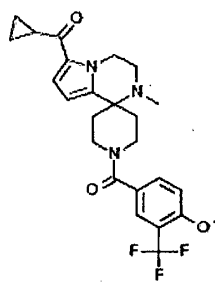
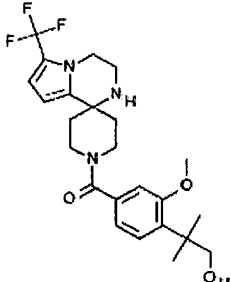
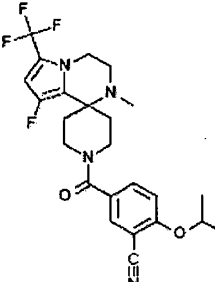
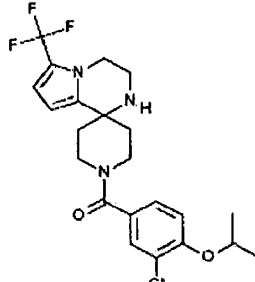
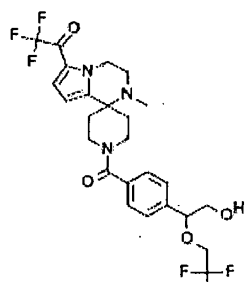
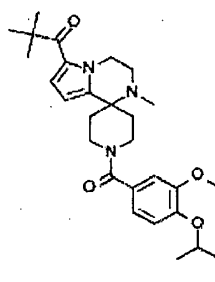
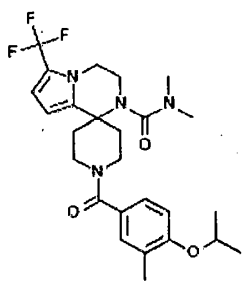
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81

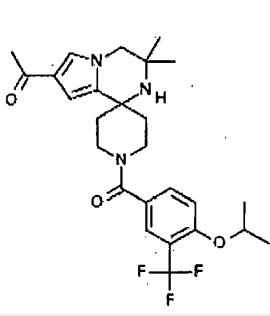
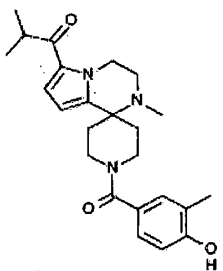
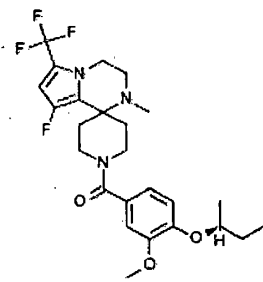
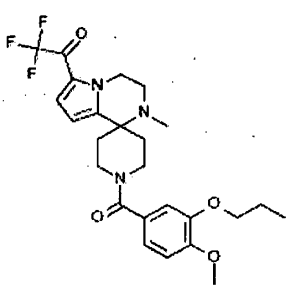
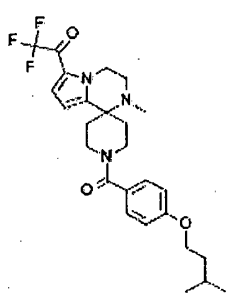
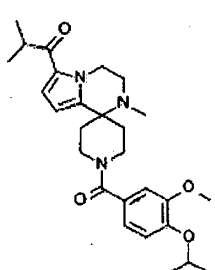
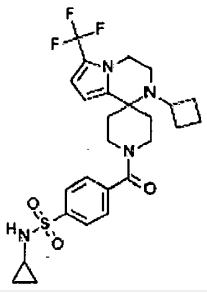
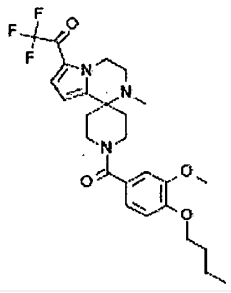
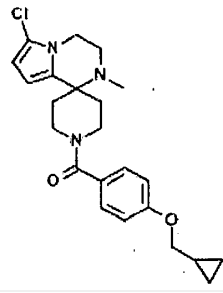
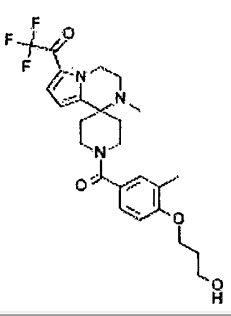
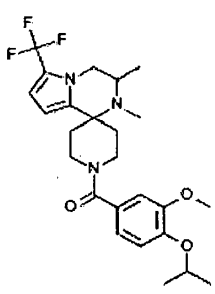
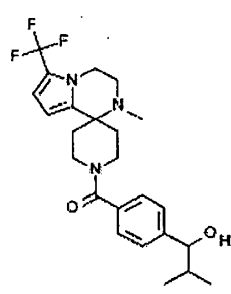
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93

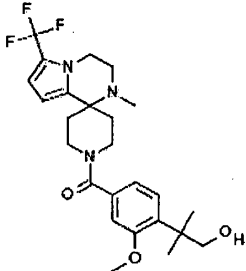
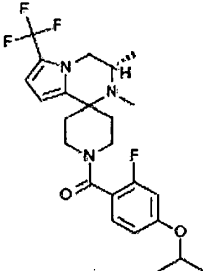
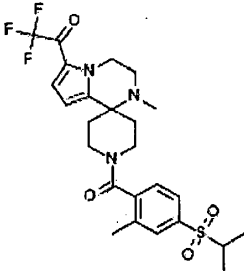
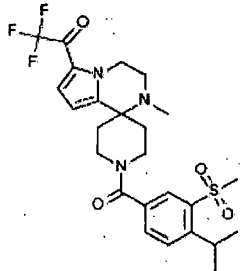
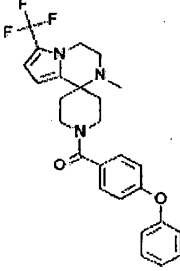
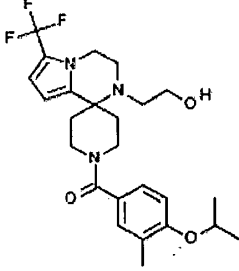
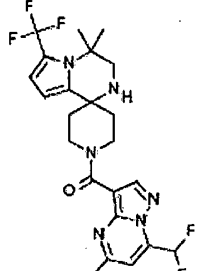
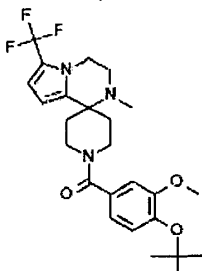
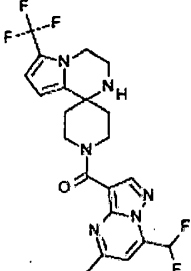
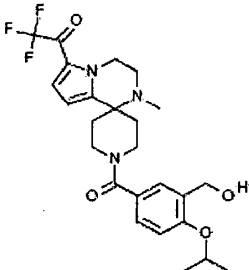
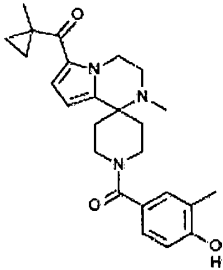
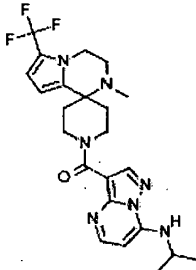
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105

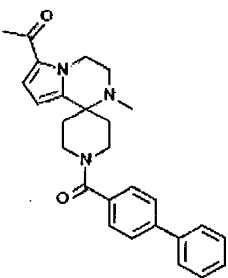
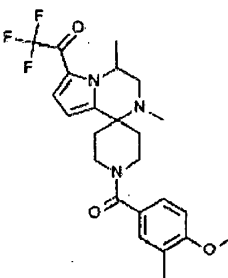
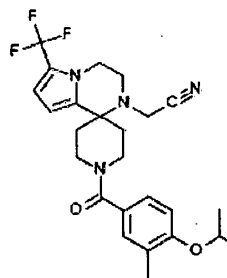
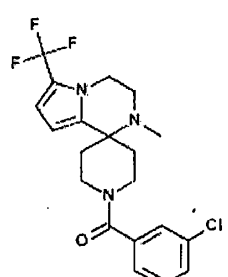
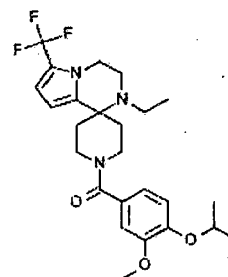
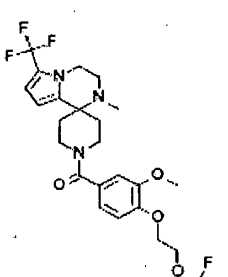
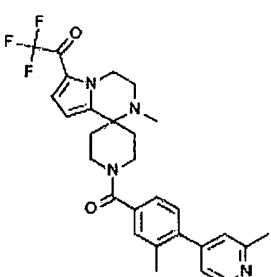
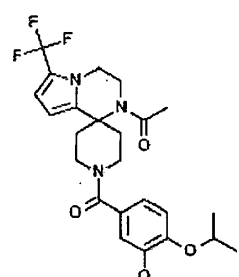
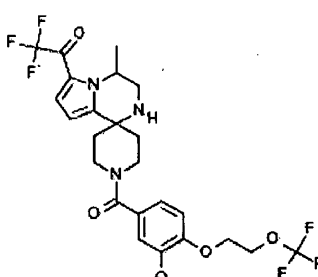
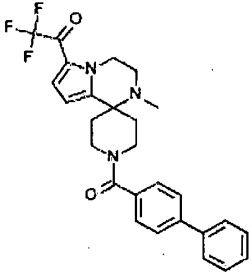
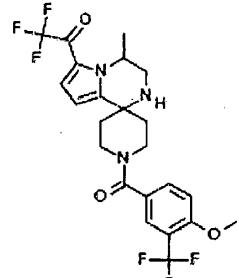
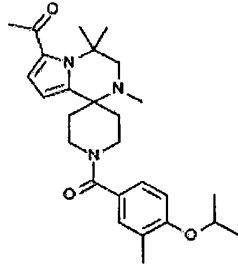
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117

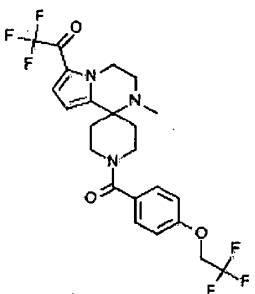
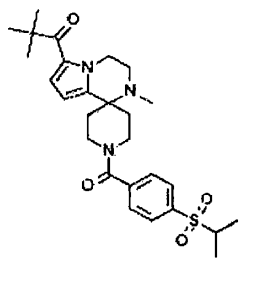
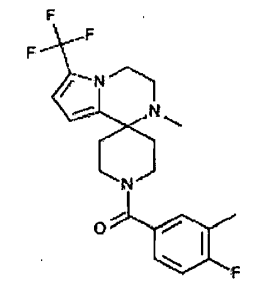
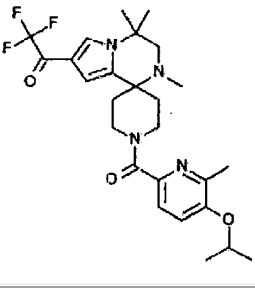
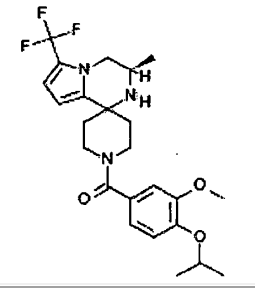
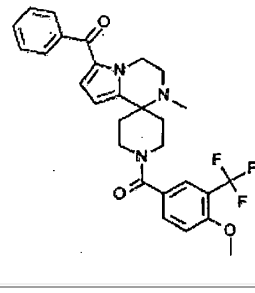
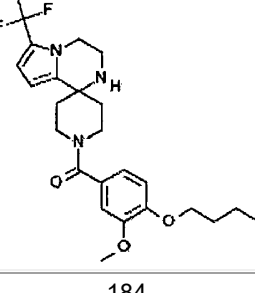
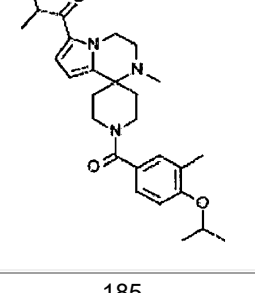
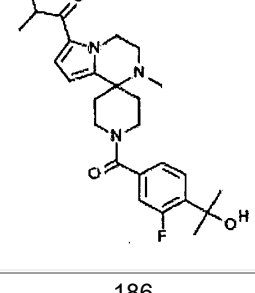
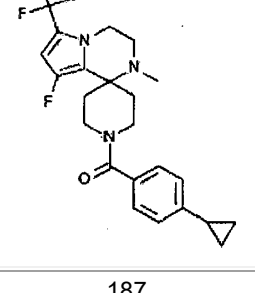
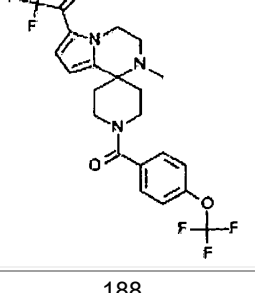
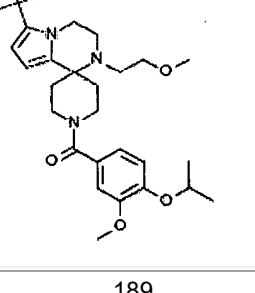
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129

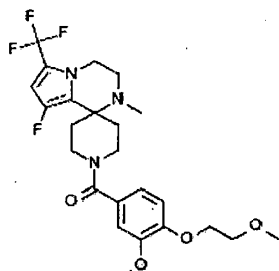
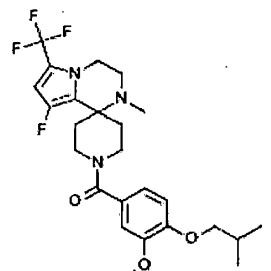
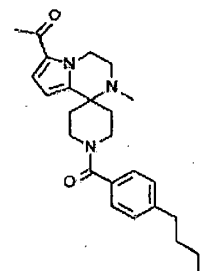
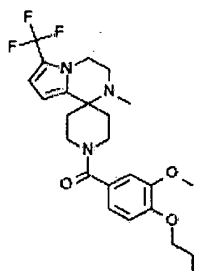
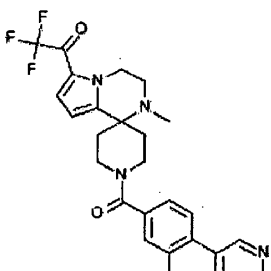
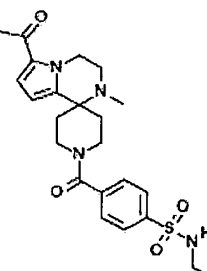
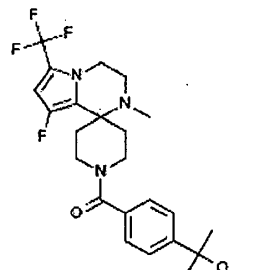
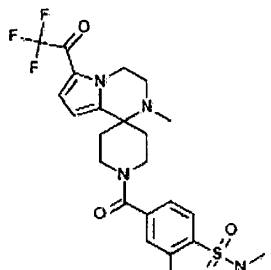
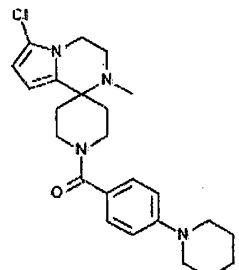
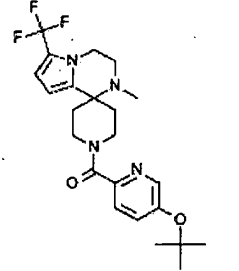
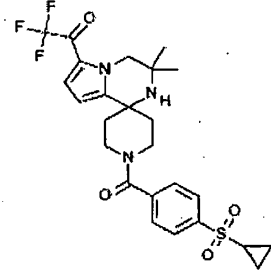
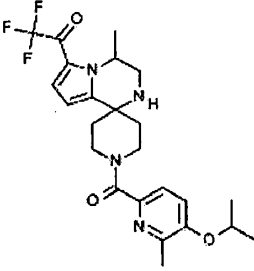
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141

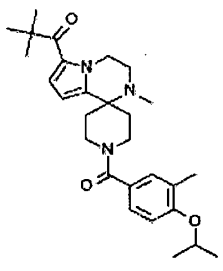
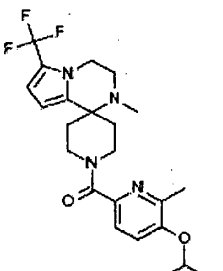
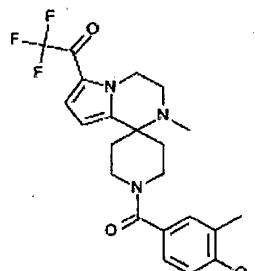
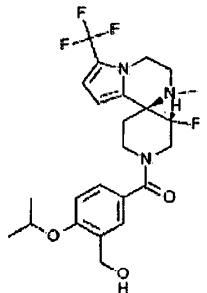
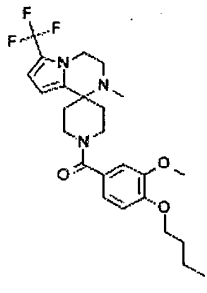
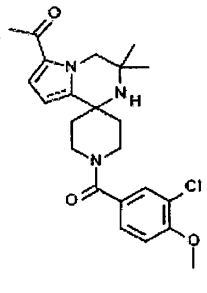
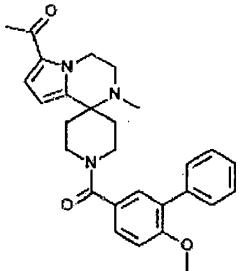
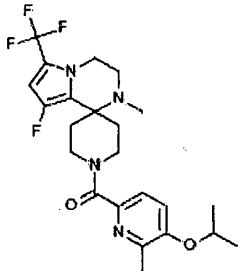
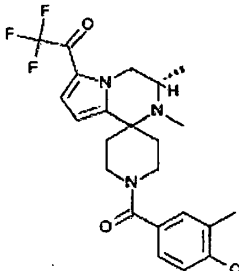
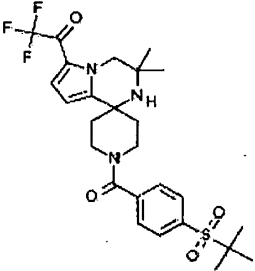
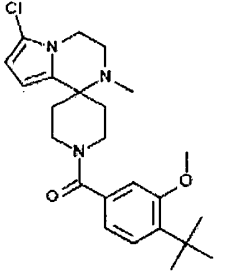
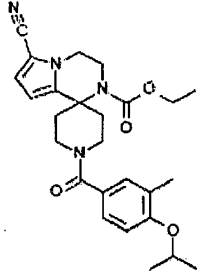
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153

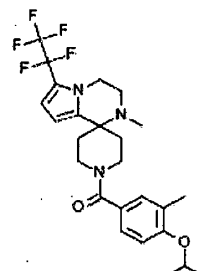
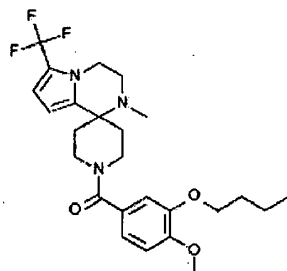
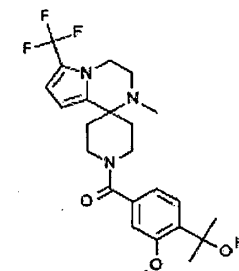
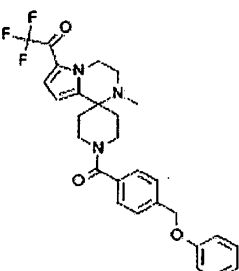
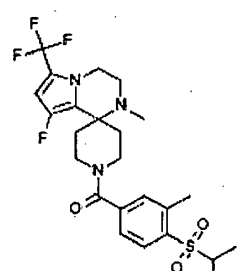
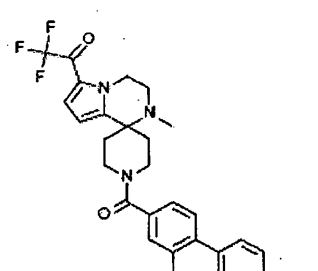
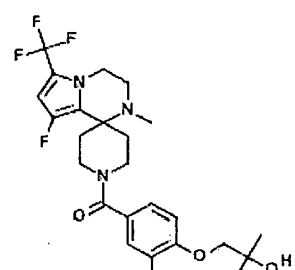
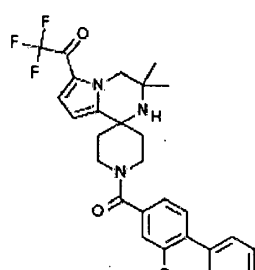
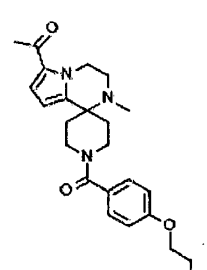
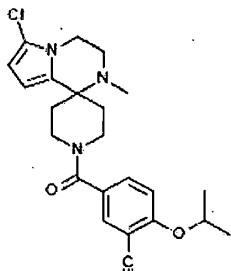
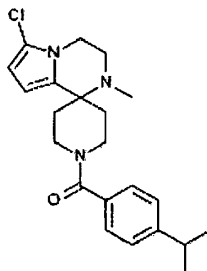
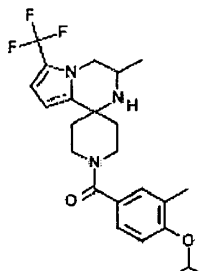
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165

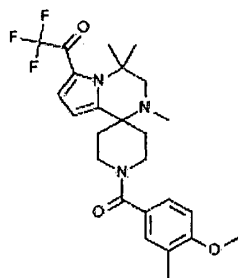
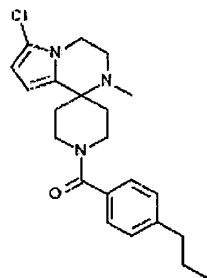
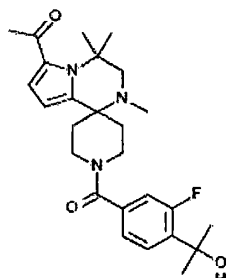
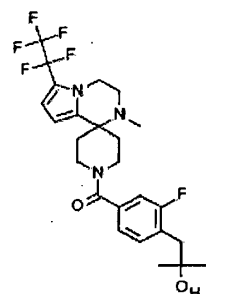
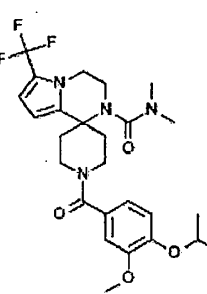
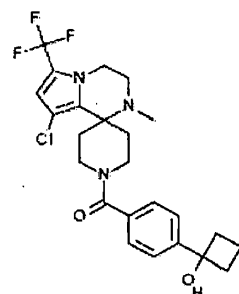
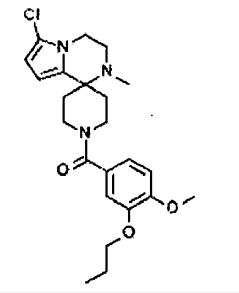
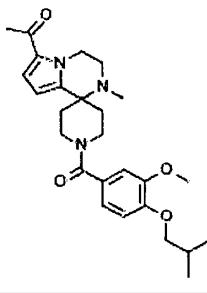
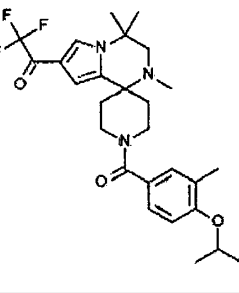
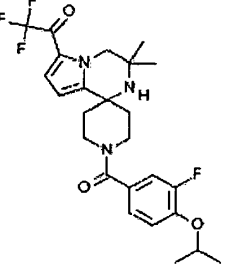
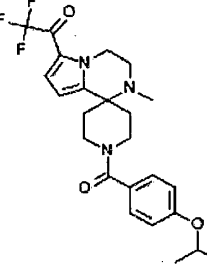
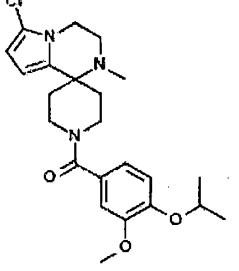
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177

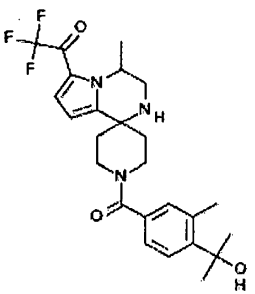
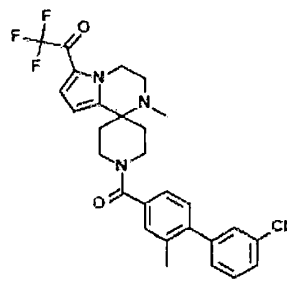
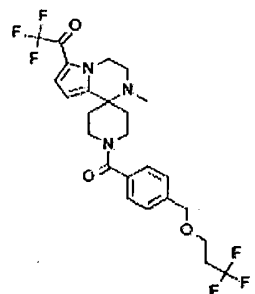
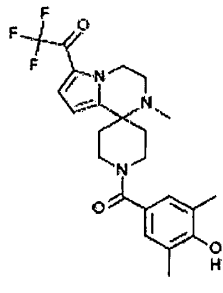
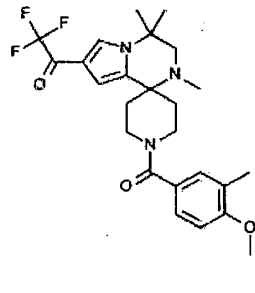
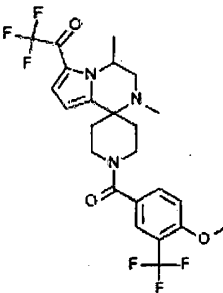
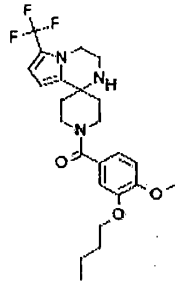
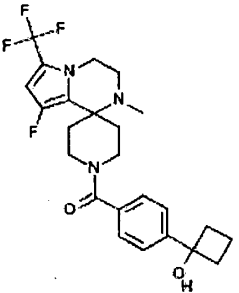
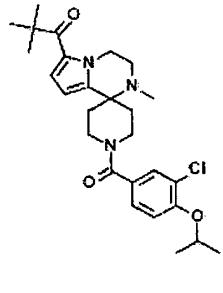
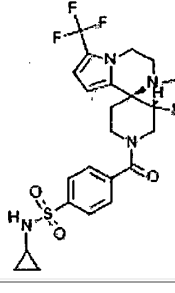
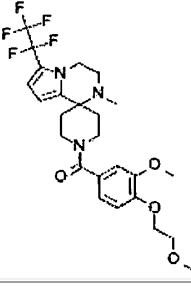
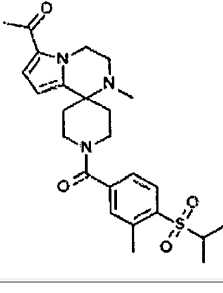
		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189

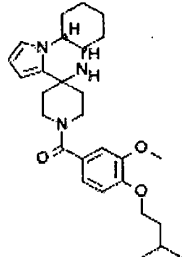
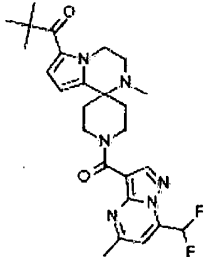
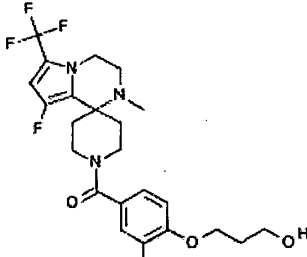
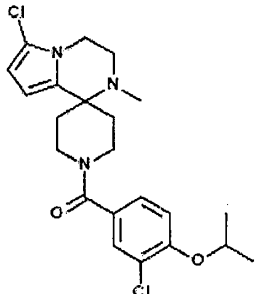
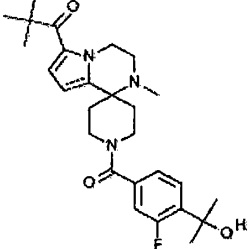
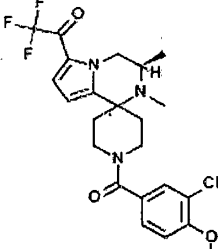
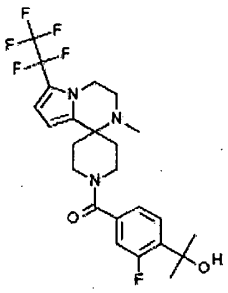
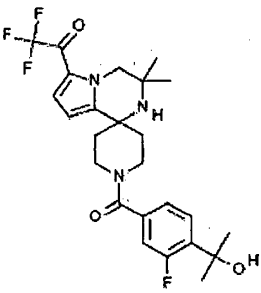
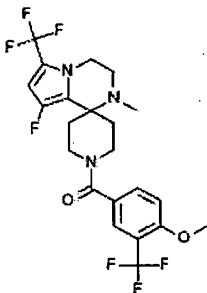
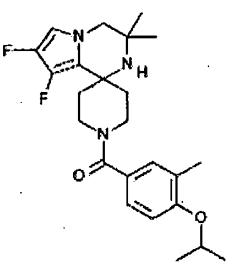
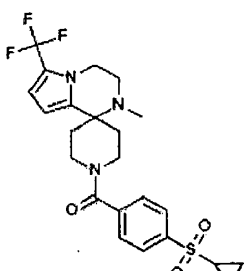
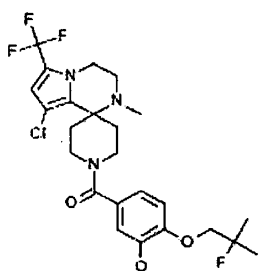
		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201

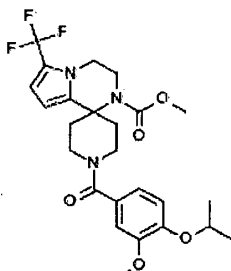
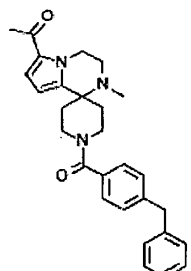
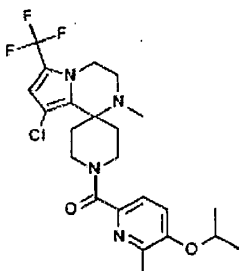
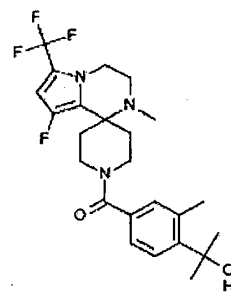
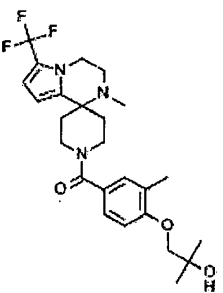
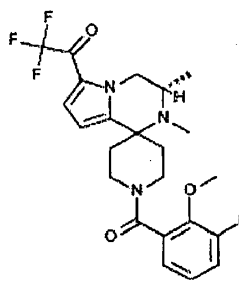
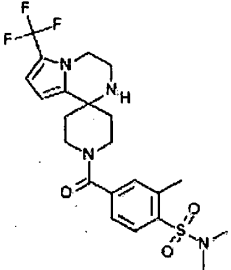
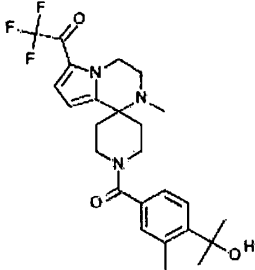
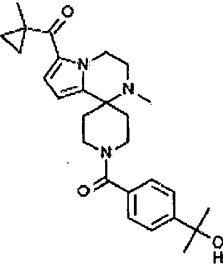
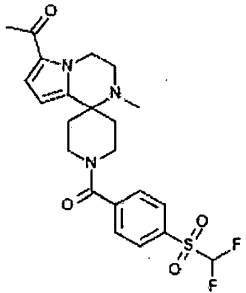
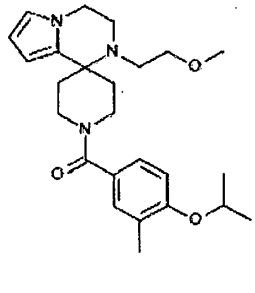
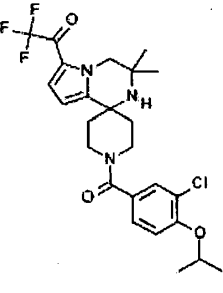
		
202	203	204
		
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213

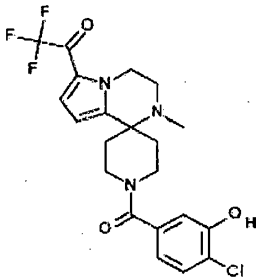
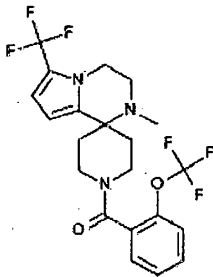
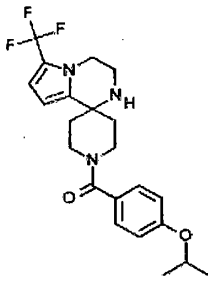
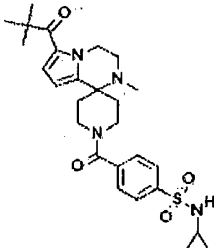
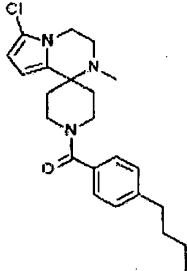
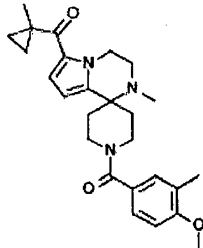
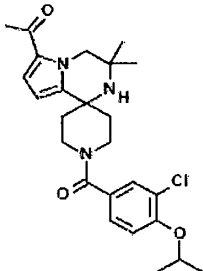
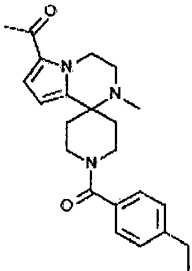
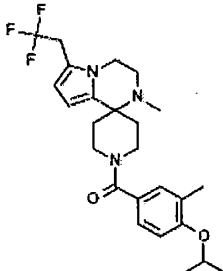
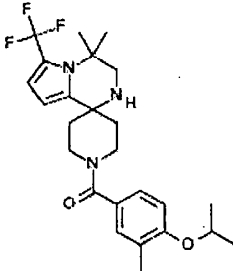
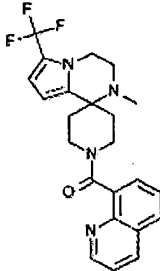
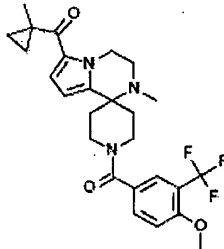
		
214.	215	216
		
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225

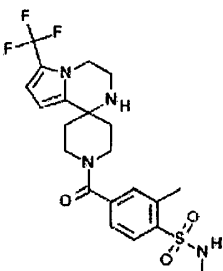
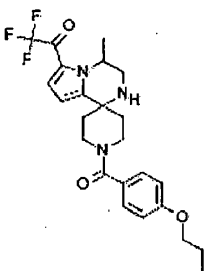
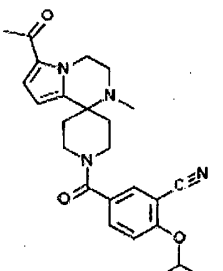
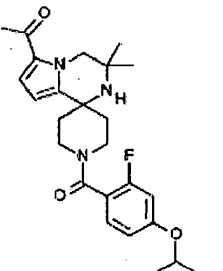
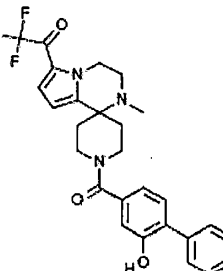
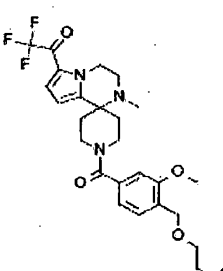
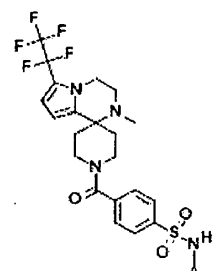
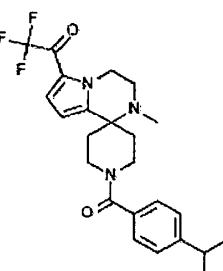
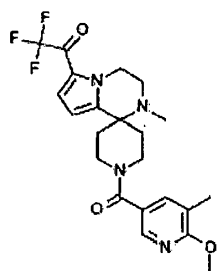
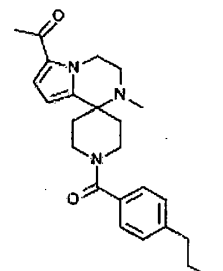
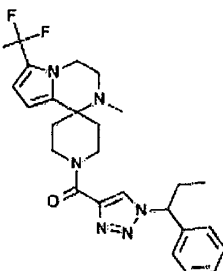
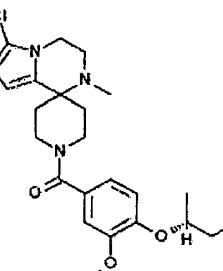
		
226	227	228
		
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237

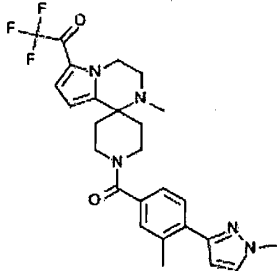
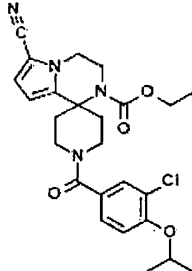
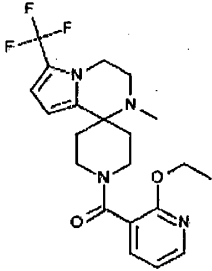
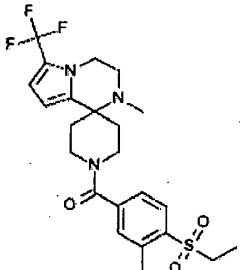
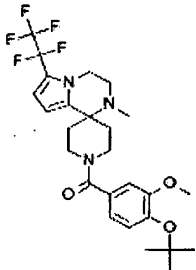
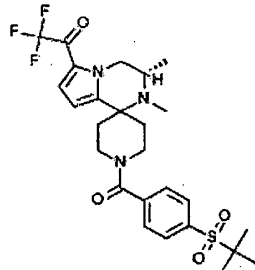
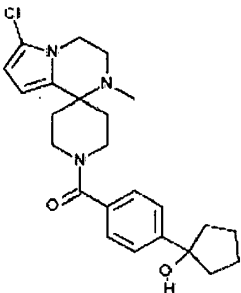
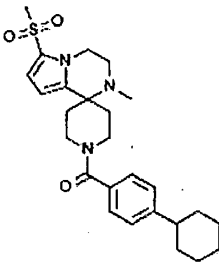
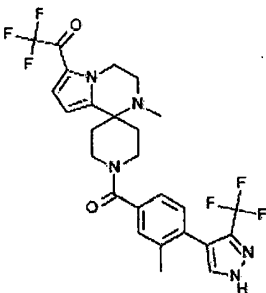
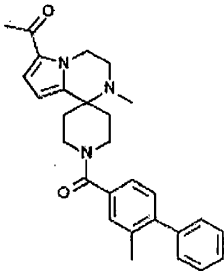
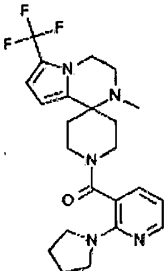
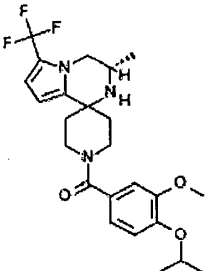
		
238	239	240
		
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249

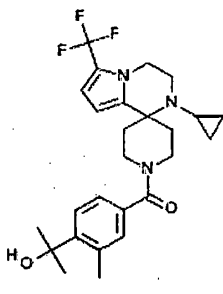
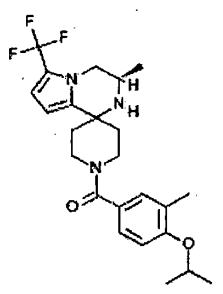
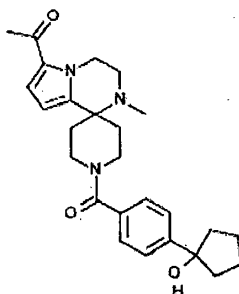
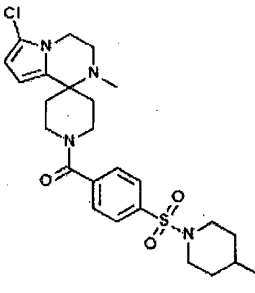
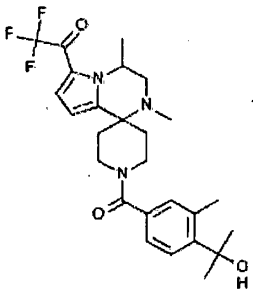
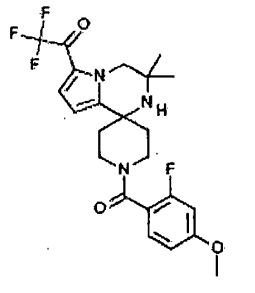
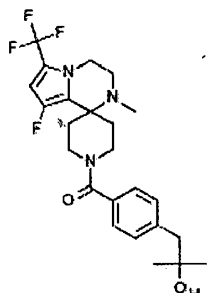
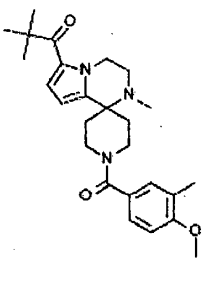
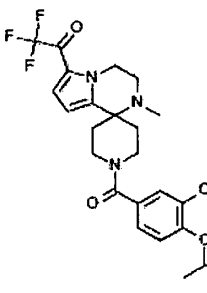
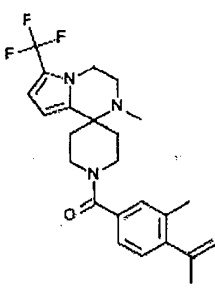
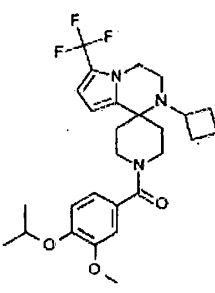
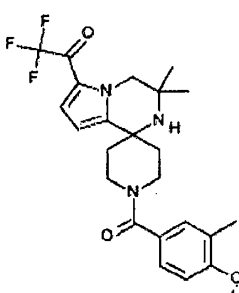
		
250	251	252
		
253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261

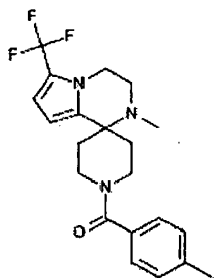
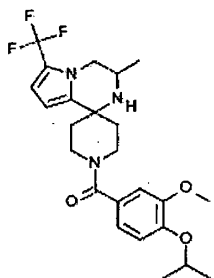
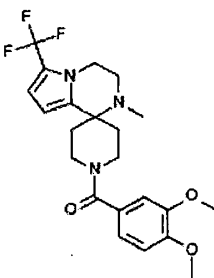
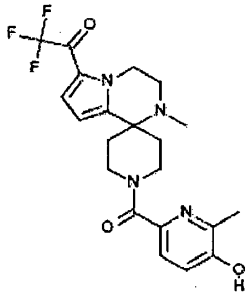
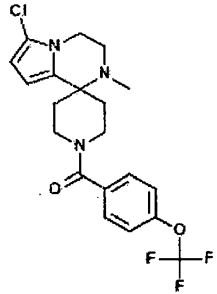
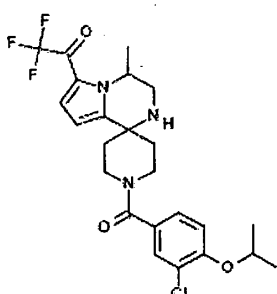
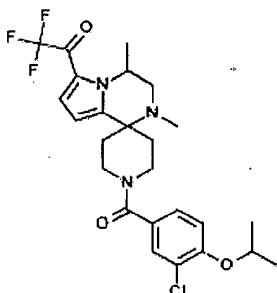
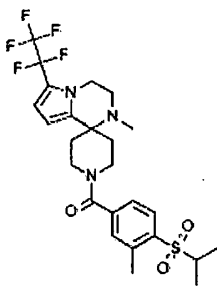
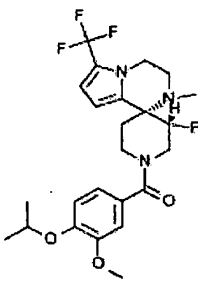
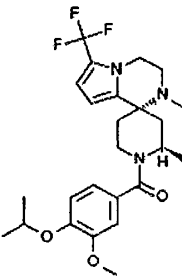
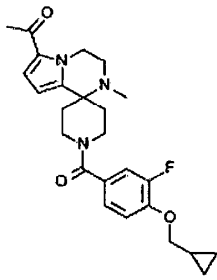
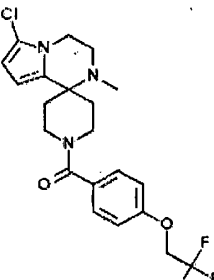
		
262	263	264
		
265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273

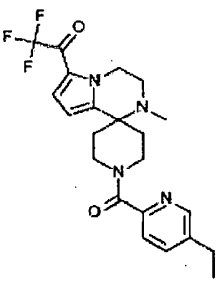
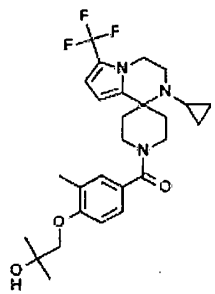
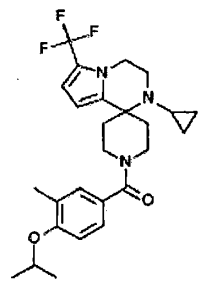
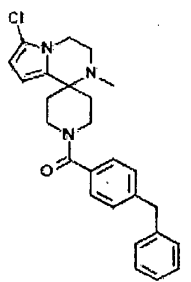
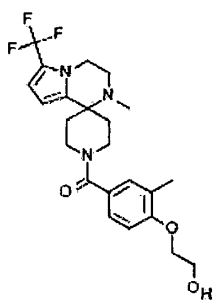
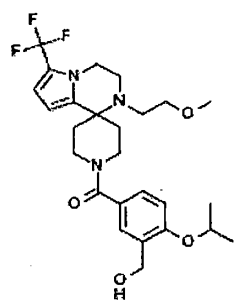
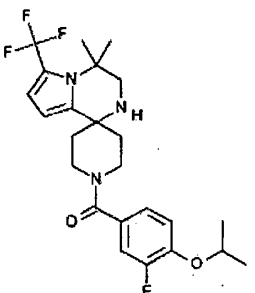
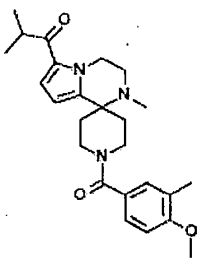
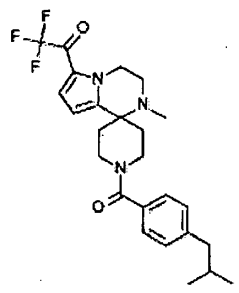
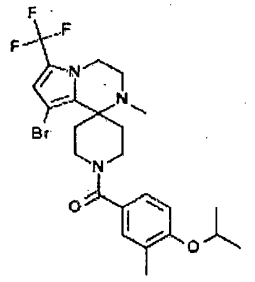
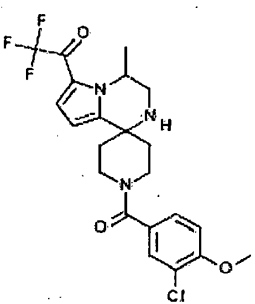
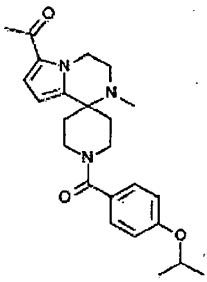
		
274	275	276
		
277	278	279
		
280	281	282.
		
283	284	285

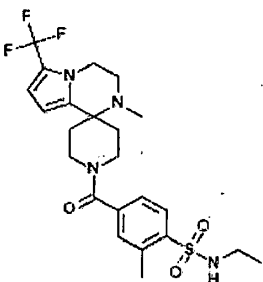
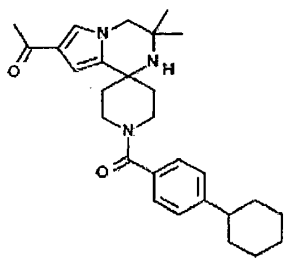
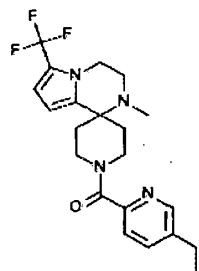
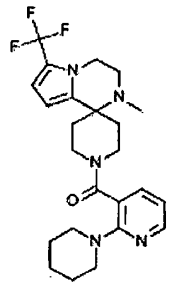
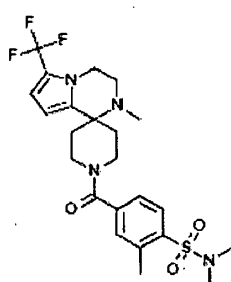
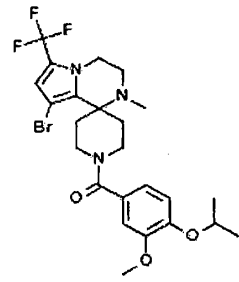
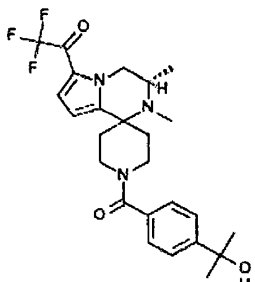
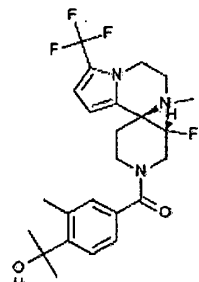
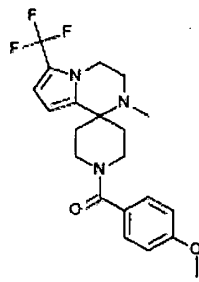
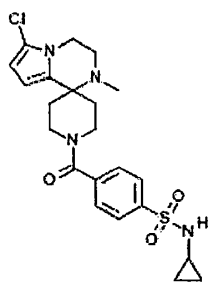
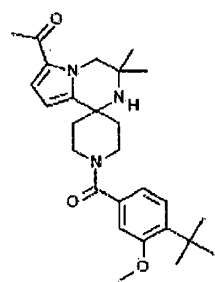
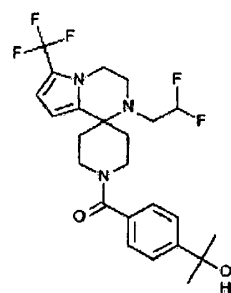
		
286	287	288
		
289	290	291
		
292.	293	294
		
295	296	297

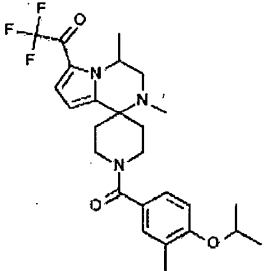
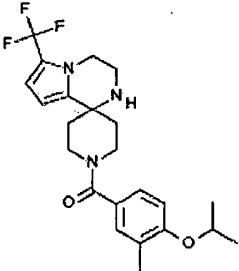
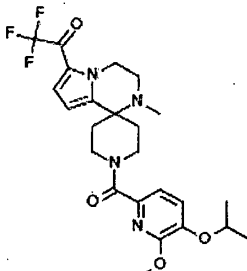
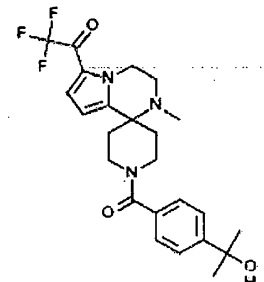
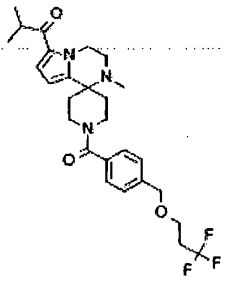
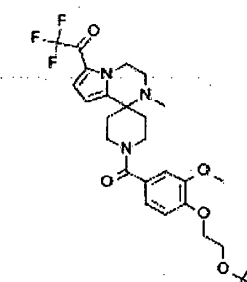
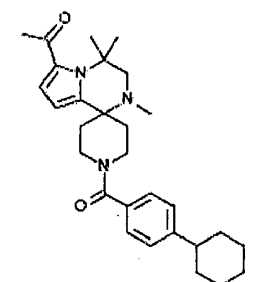
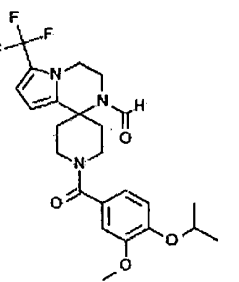
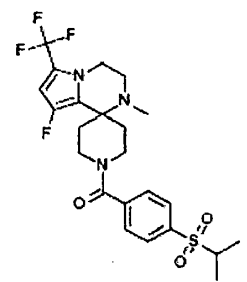
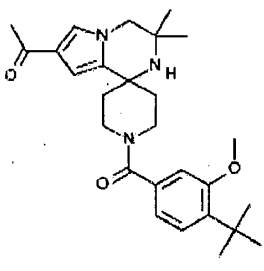
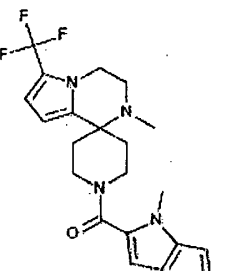
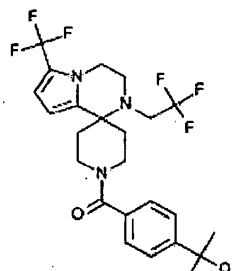
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309

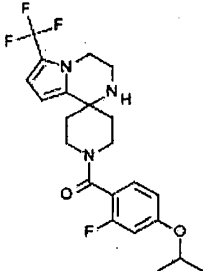
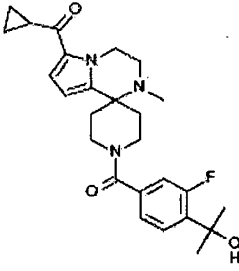
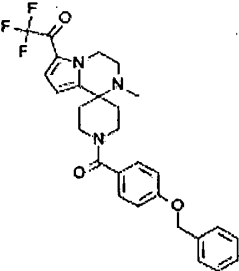
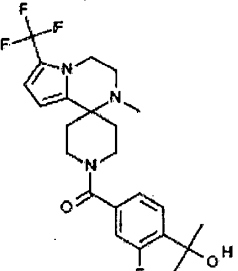
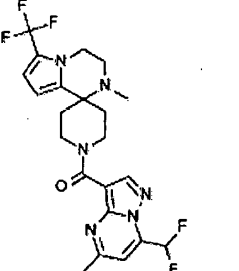
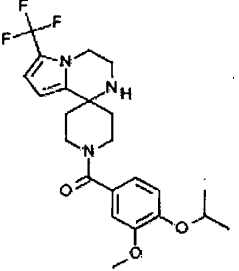
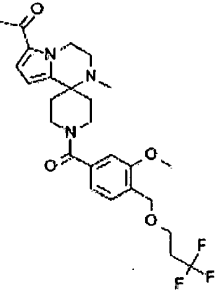
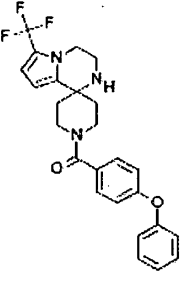
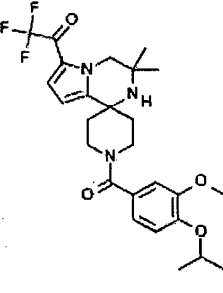
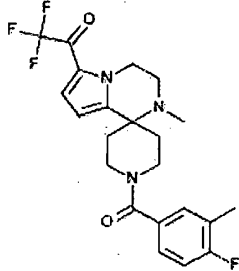
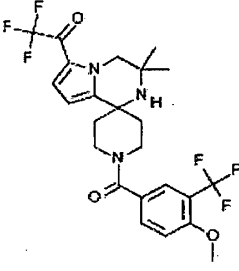
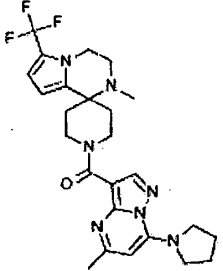
		
310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321

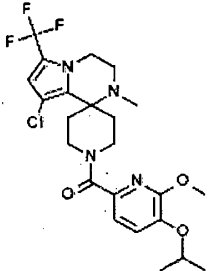
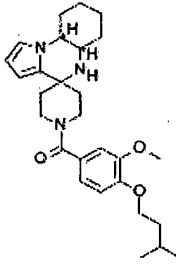
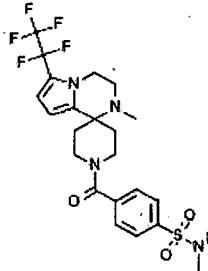
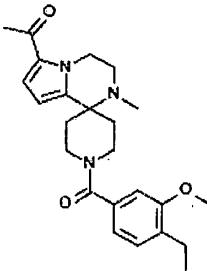
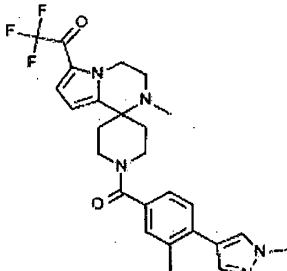
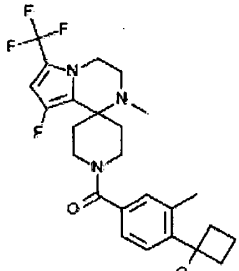
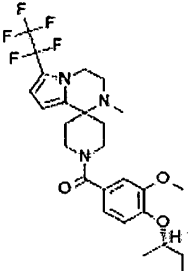
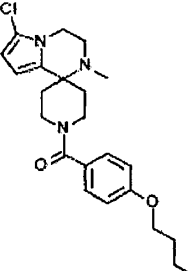
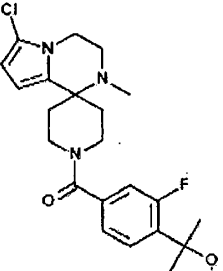
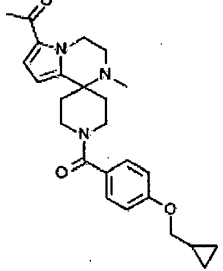
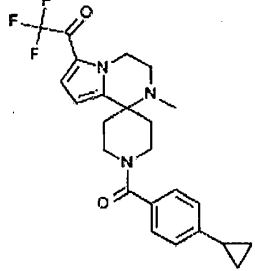
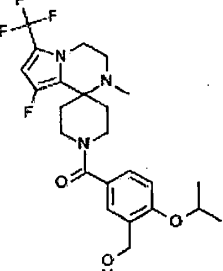
		
322	323	324
		
325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333

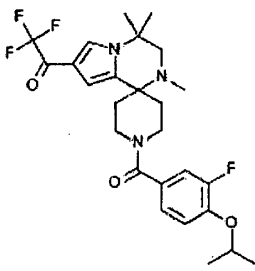
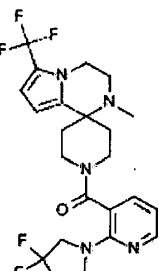
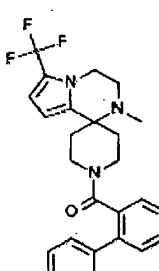
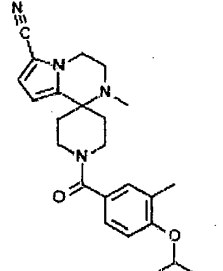
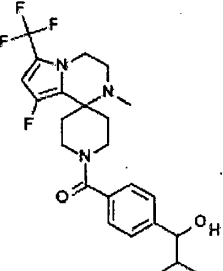
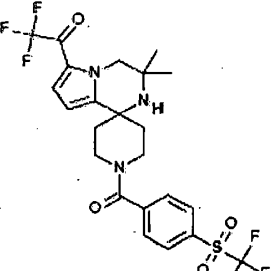
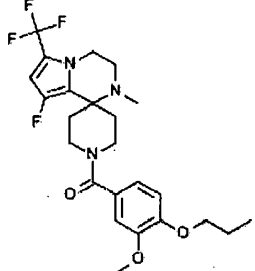
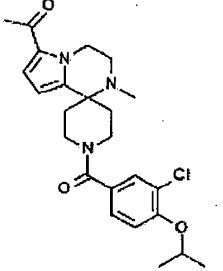
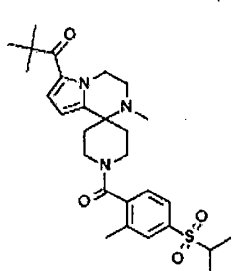
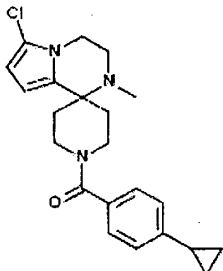
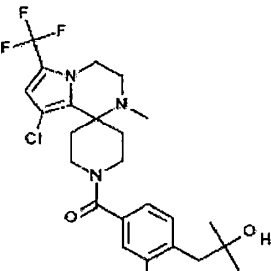
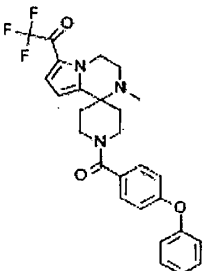
		
334	335	336
		
337	338	339
		
340	341	342
		
343	344	345

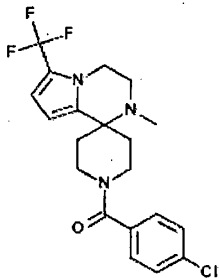
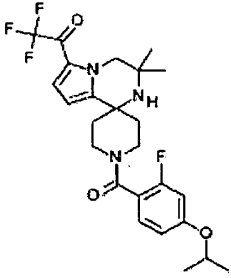
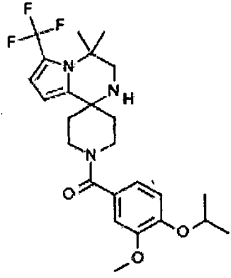
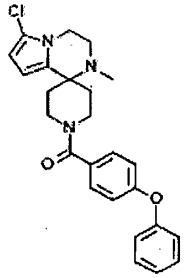
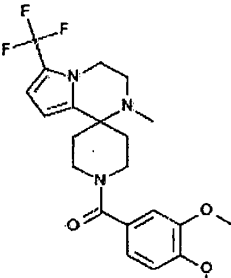
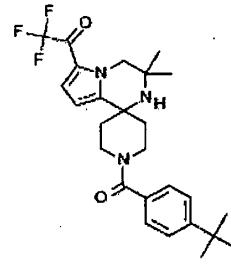
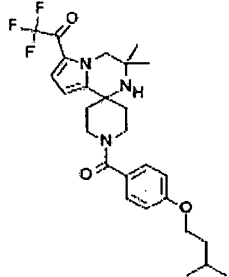
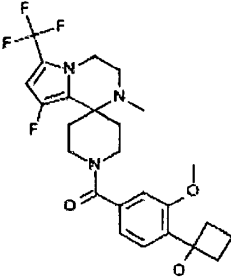
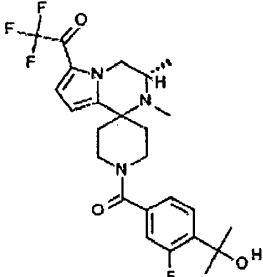
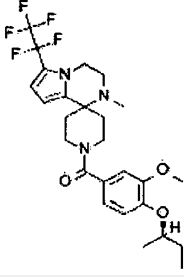
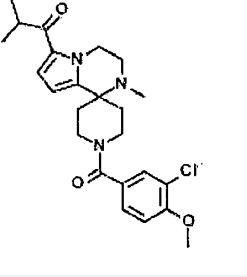
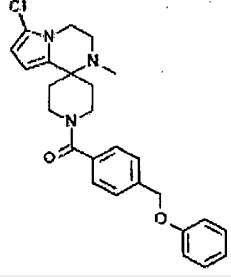
		
346	347	348
		
349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357

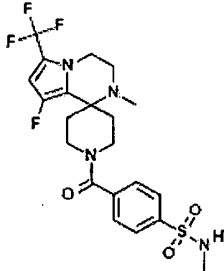
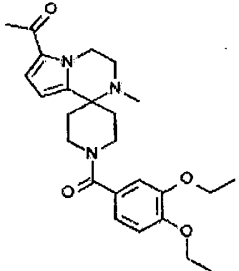
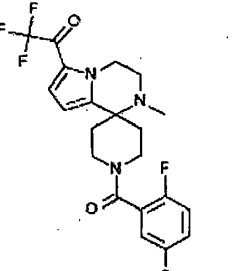
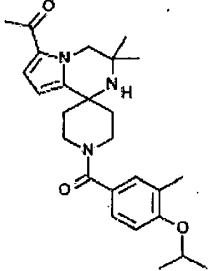
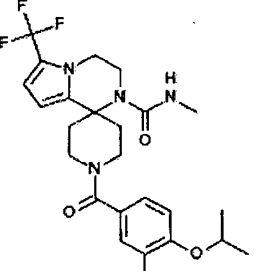
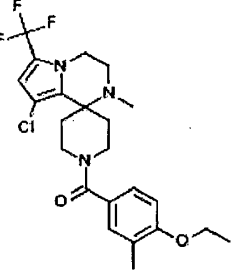
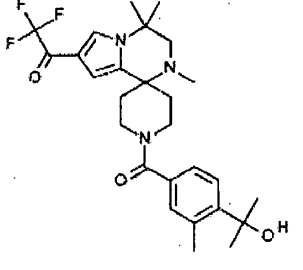
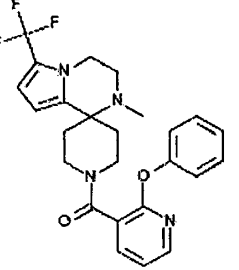
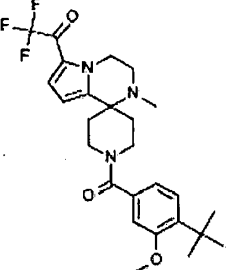
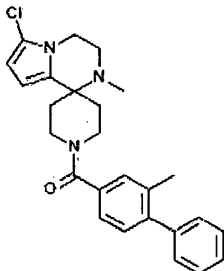
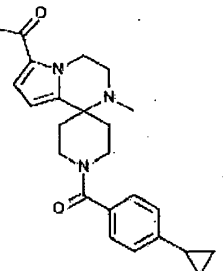
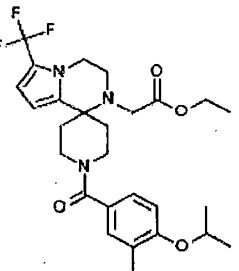
		
358	359	360
		
361	362	363
		
364	365	366
		
367	368	369

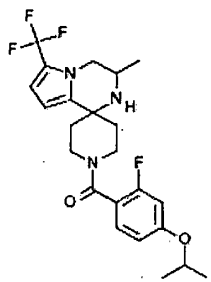
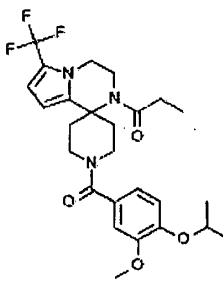
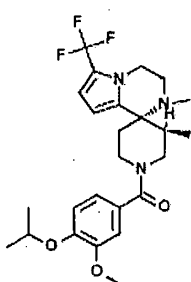
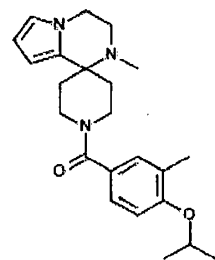
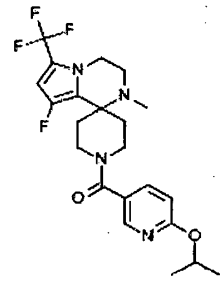
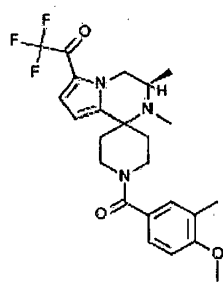
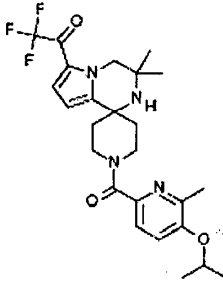
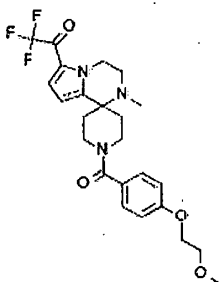
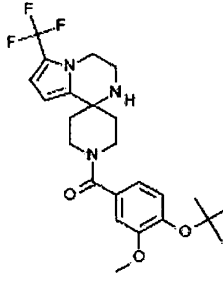
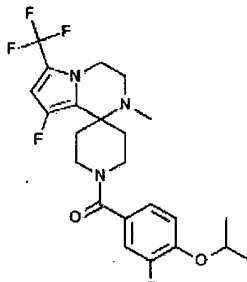
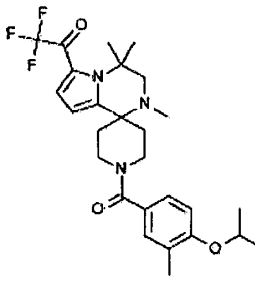
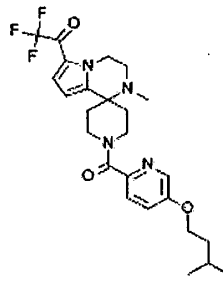
		
370	371	372
		
373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381

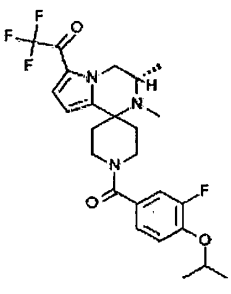
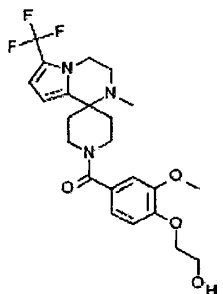
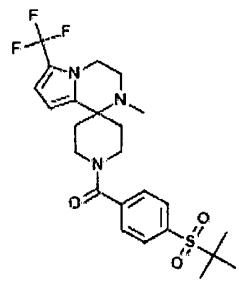
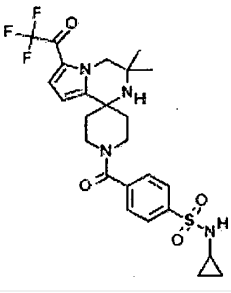
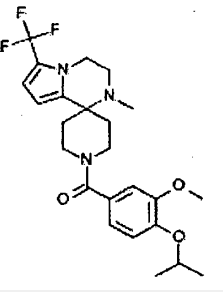
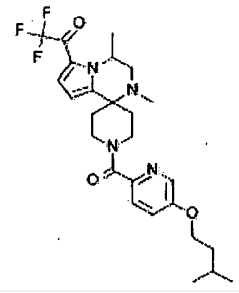
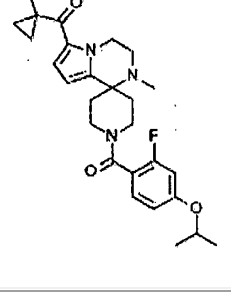
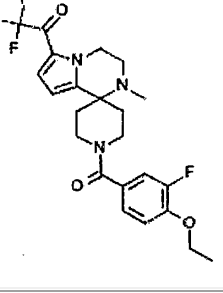
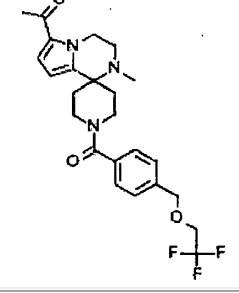
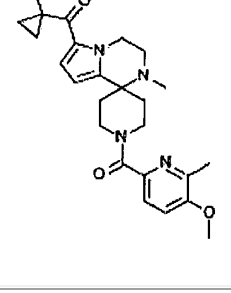
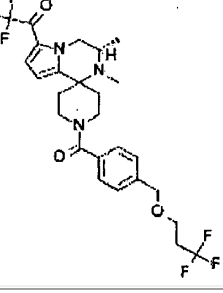
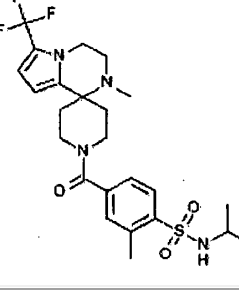
		
382	383	384
		
385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393

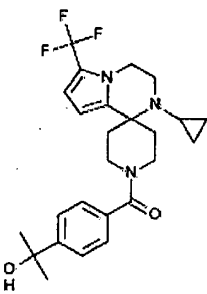
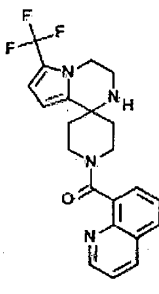
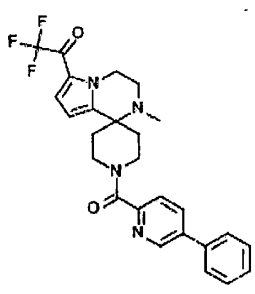
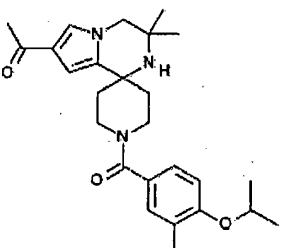
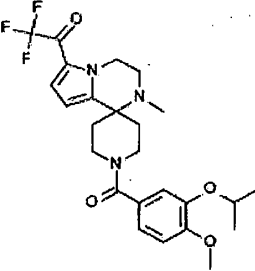
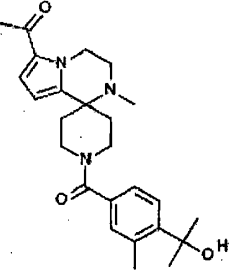
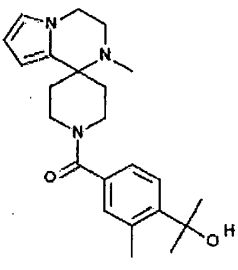
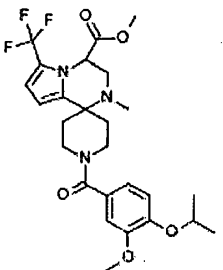
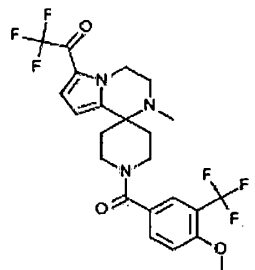
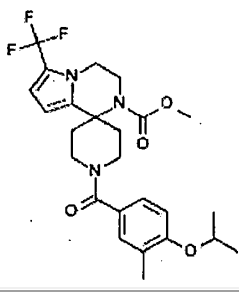
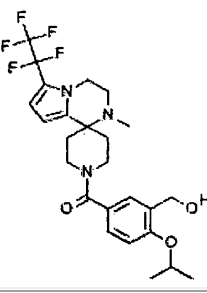
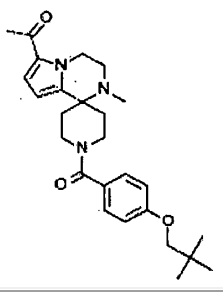
		
394	395	396
		
397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405

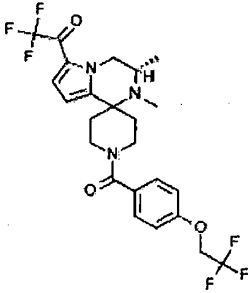
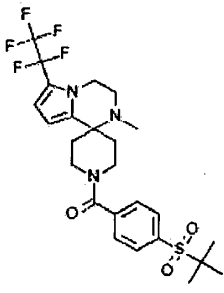
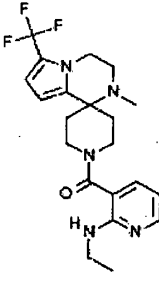
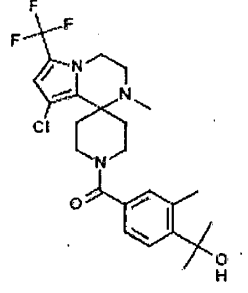
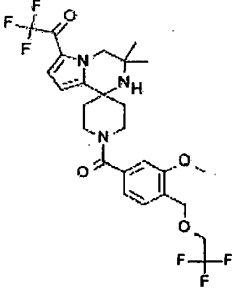
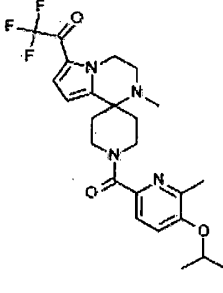
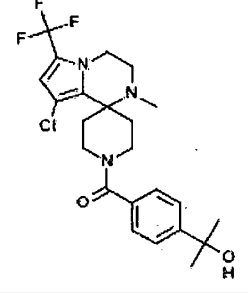
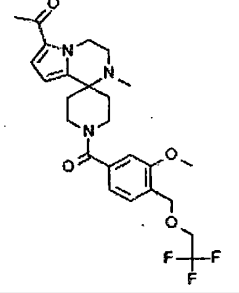
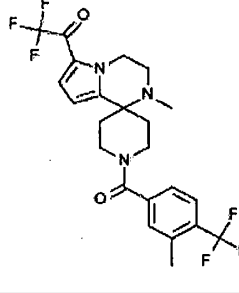
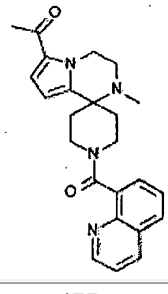
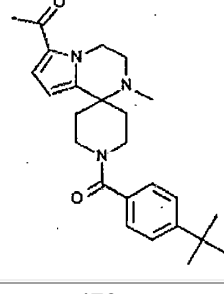
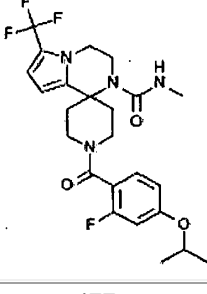
		
406	407	408
		
409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417

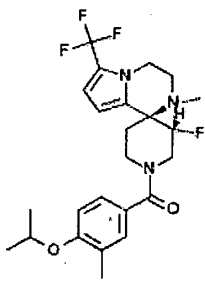
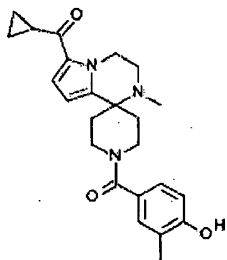
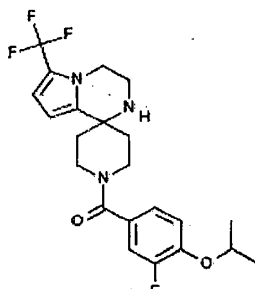
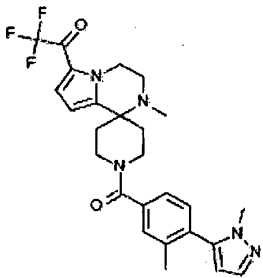
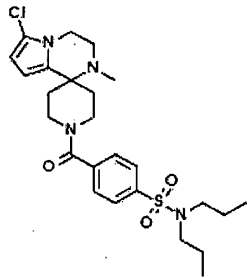
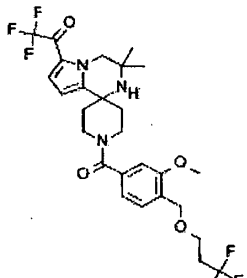
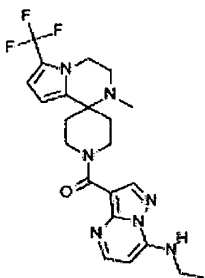
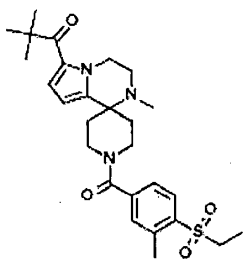
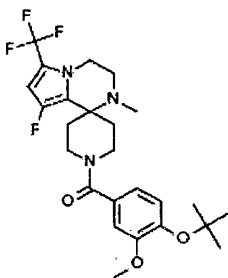
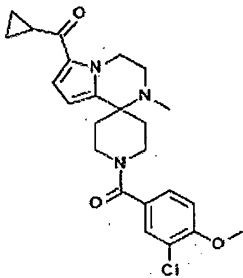
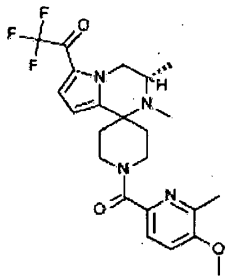
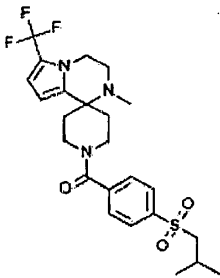
		
418	419	420
		
421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429

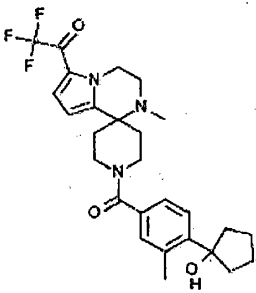
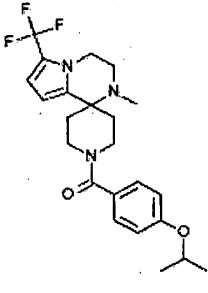
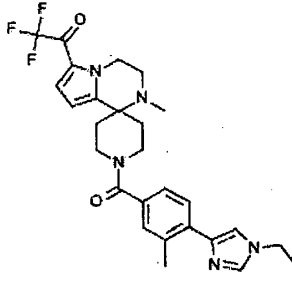
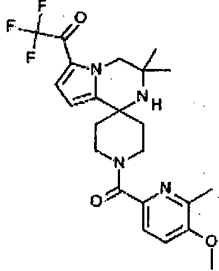
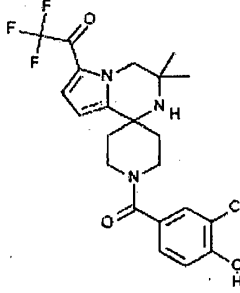
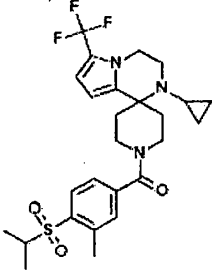
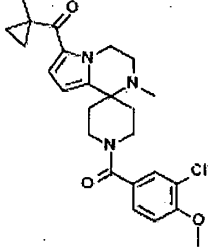
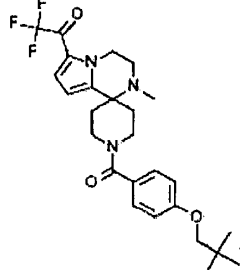
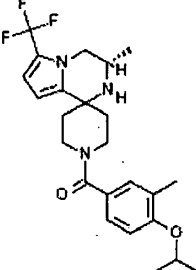
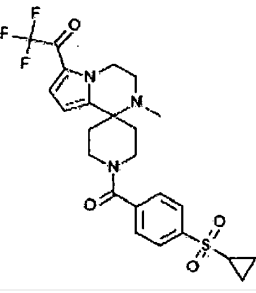
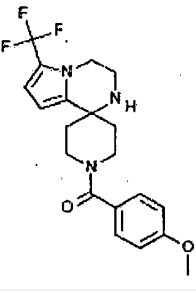
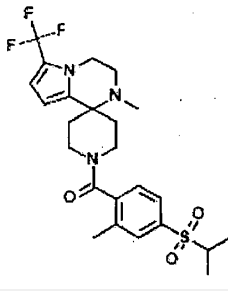
		
430	431	432
		
433	434	435
		
43b	437	438
		
439	440	441

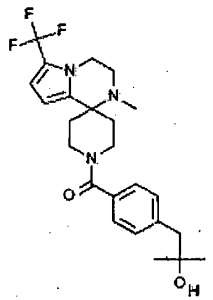
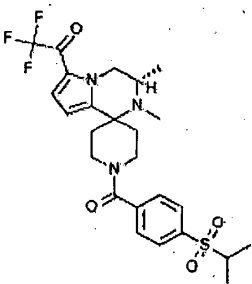
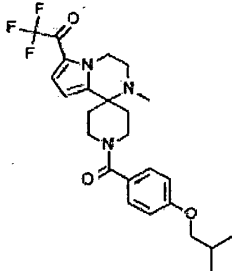
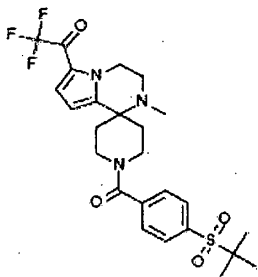
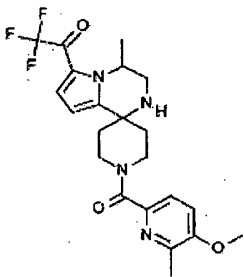
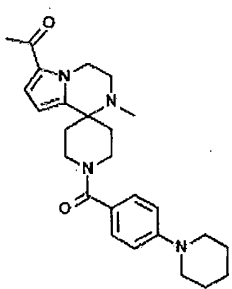
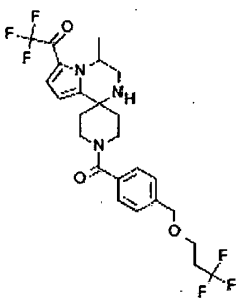
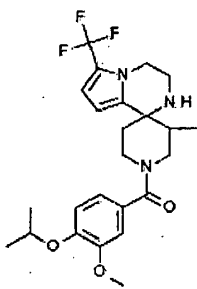
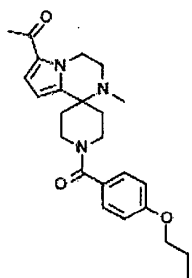
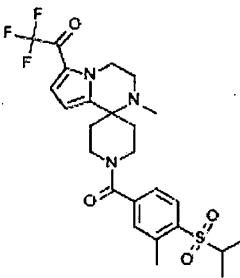
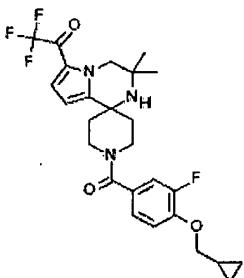
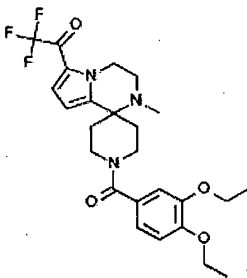
		
442	443	444
		
445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453

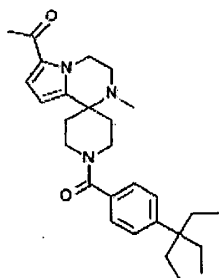
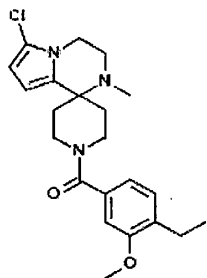
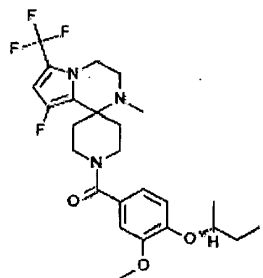
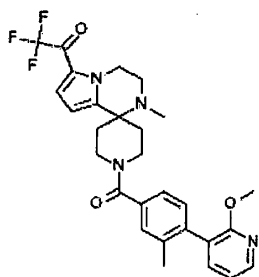
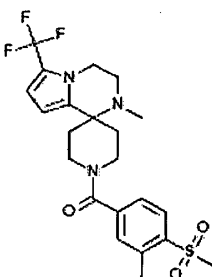
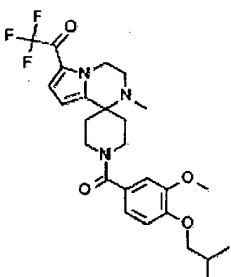
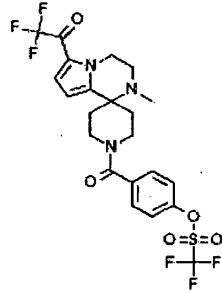
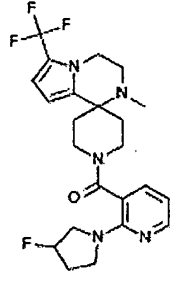
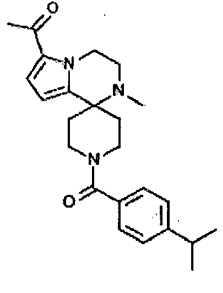
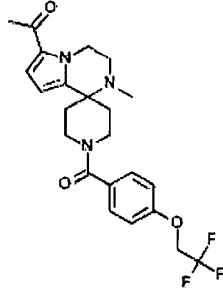
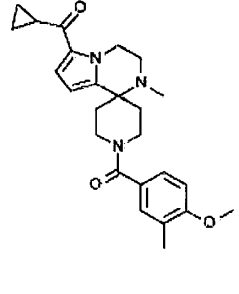
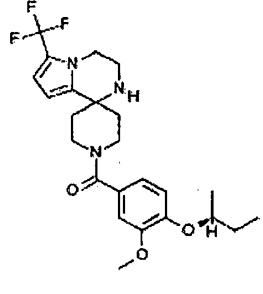
		
454	455	456
		
457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465

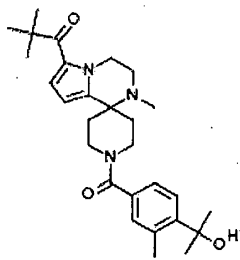
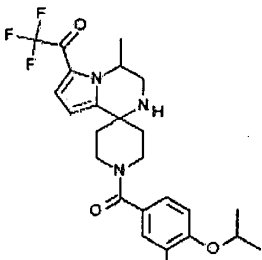
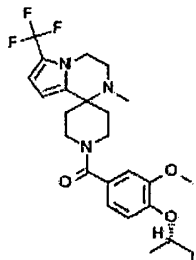
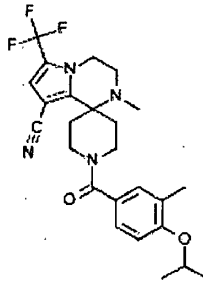
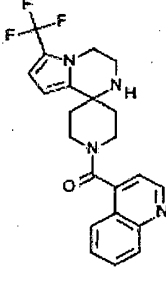
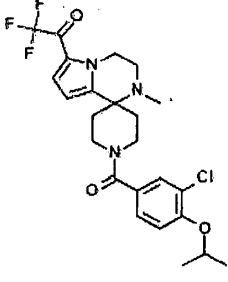
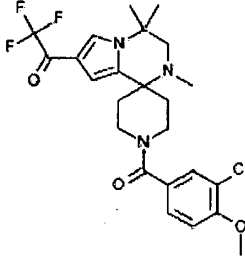
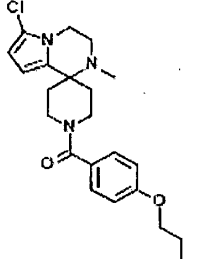
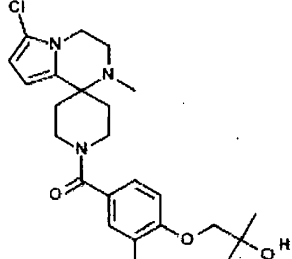
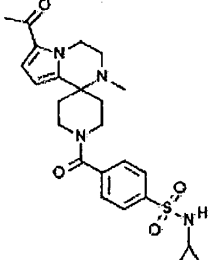
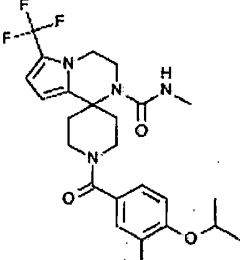
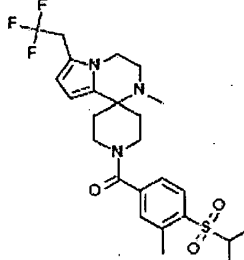
		
466	467	468
		
469	470	471
		
472	473	474
		
475	476	477

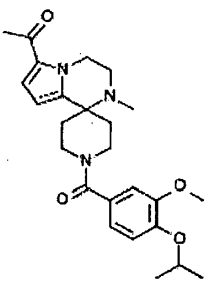
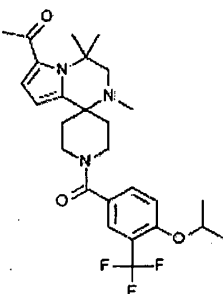
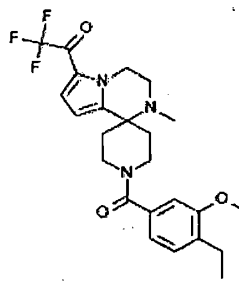
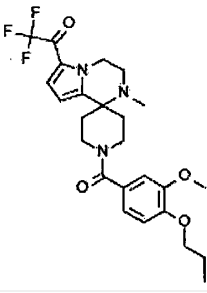
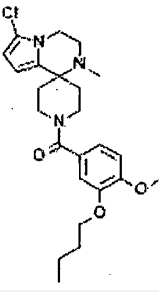
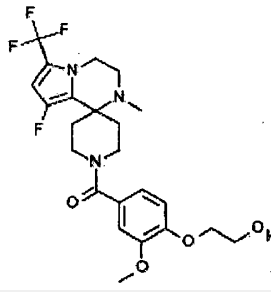
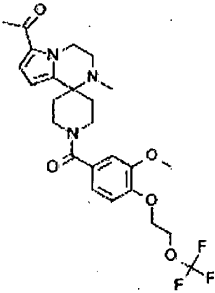
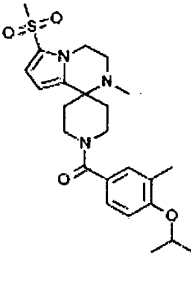
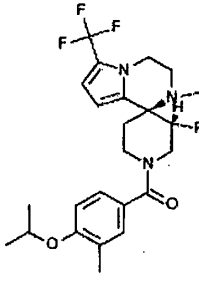
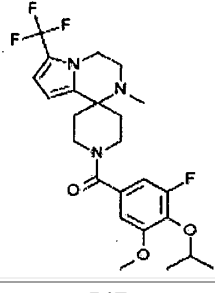
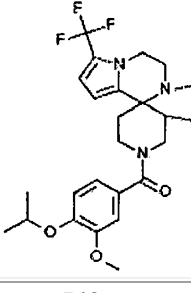
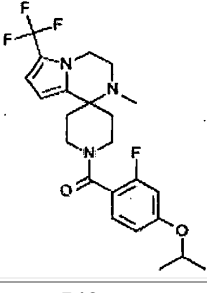
		
478	479	480
		
481	482	483
		
484	485	486
		
487	488	489

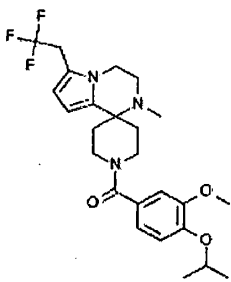
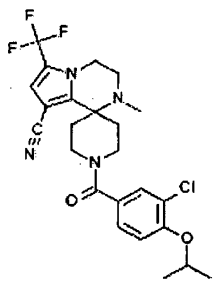
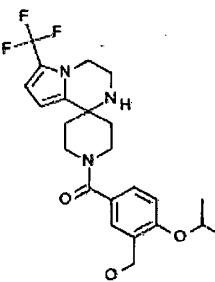
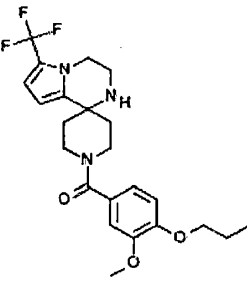
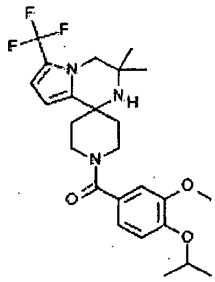
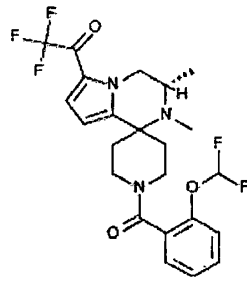
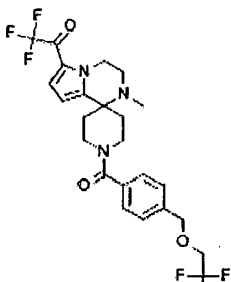
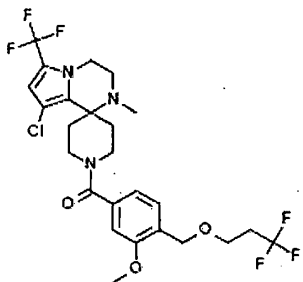
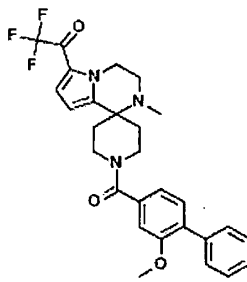
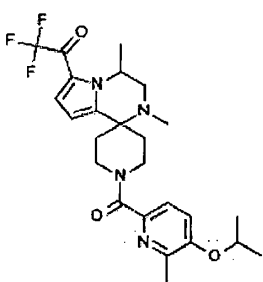
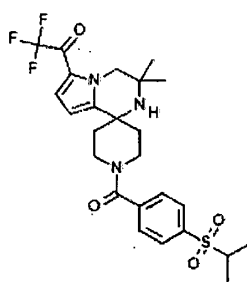
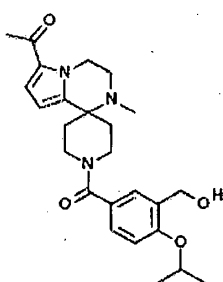
		
490	491	492
		
493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501

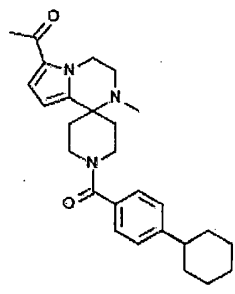
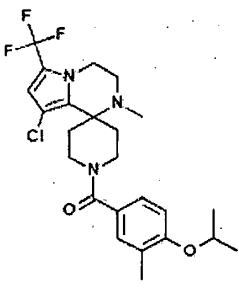
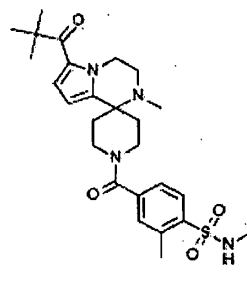
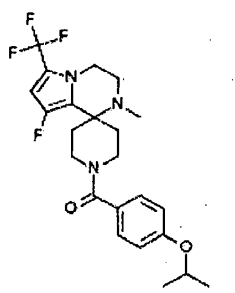
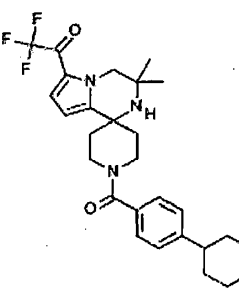
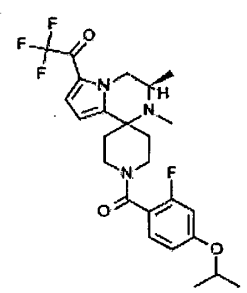
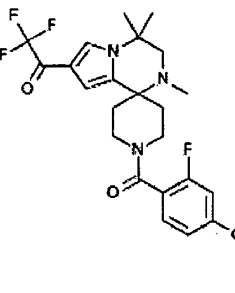
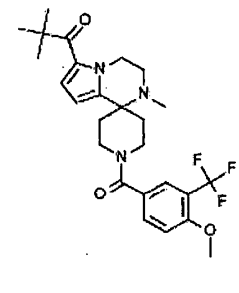
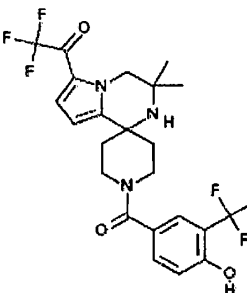
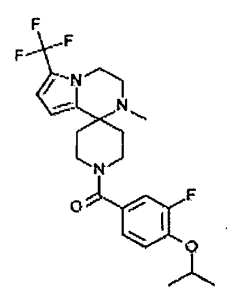
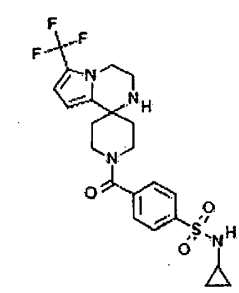
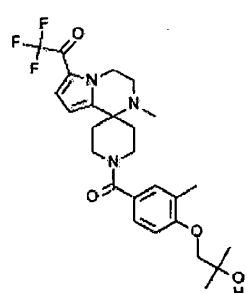
		
502	503	504
		
505	506	507
		
508	509	510
		
511	512	513

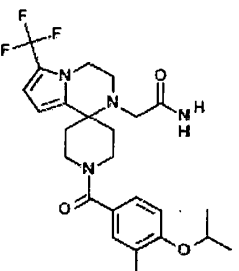
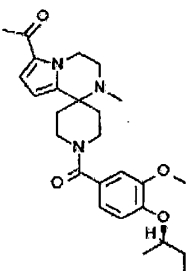
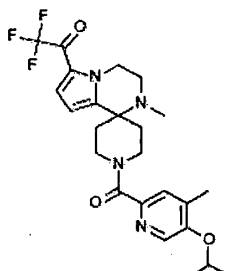
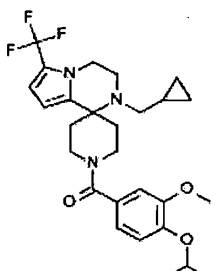
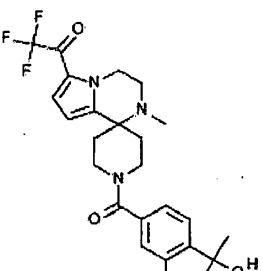
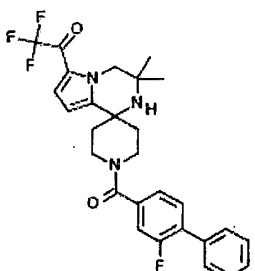
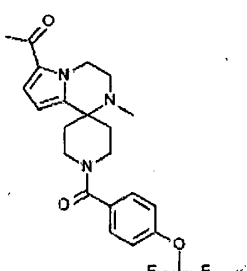
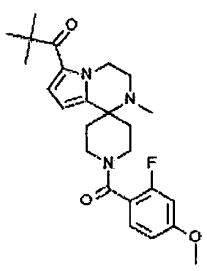
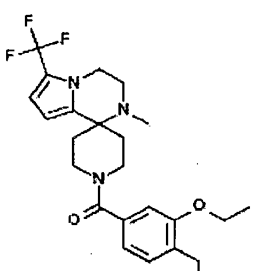
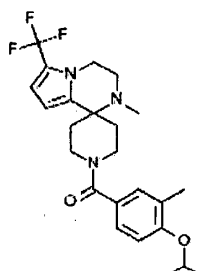
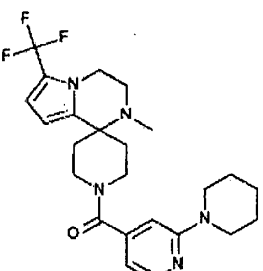
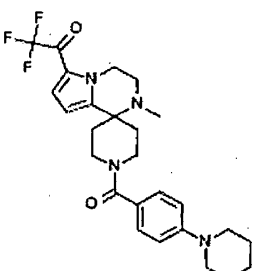
		
514	515	516
		
517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525

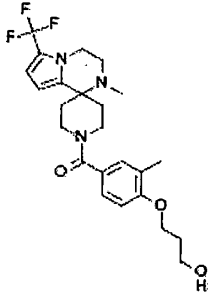
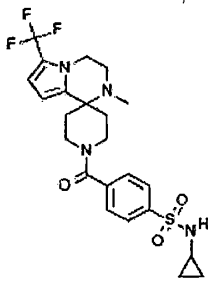
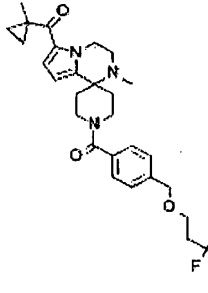
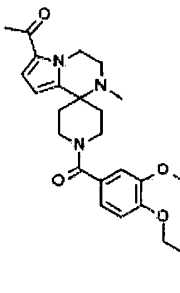
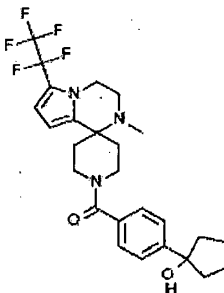
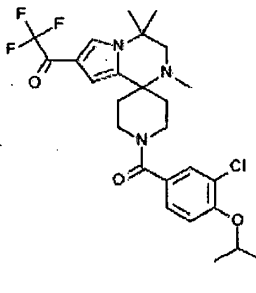
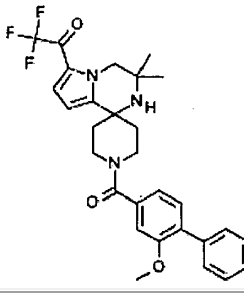
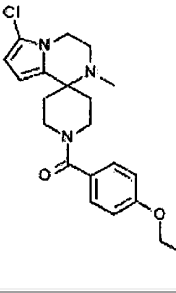
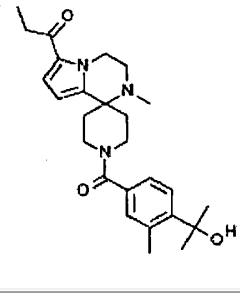
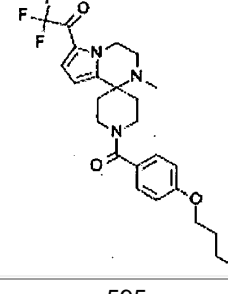
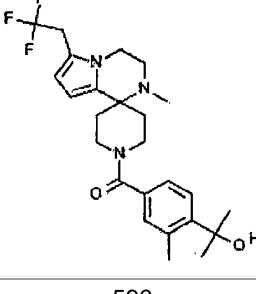
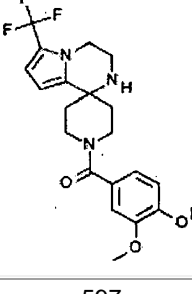
		
526	527	528
		
529	530	531
		
532	533	534
		
535	536	537

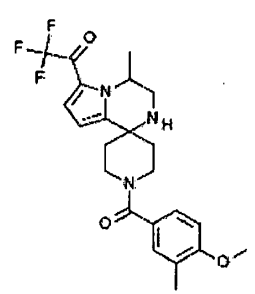
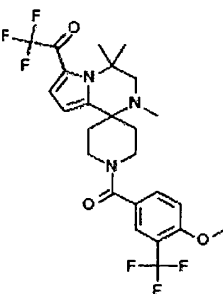
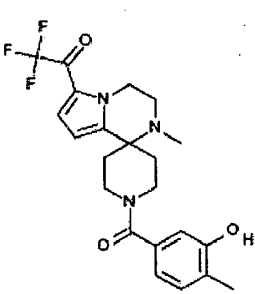
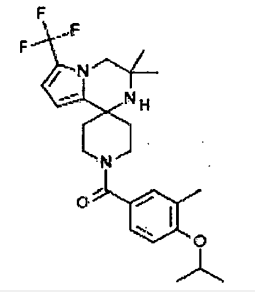
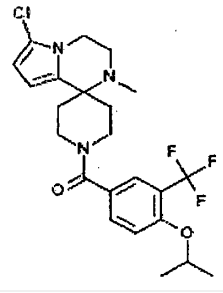
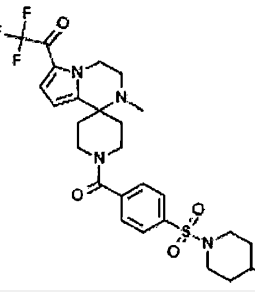
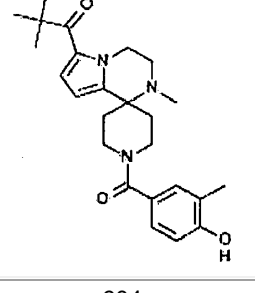
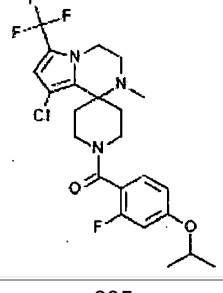
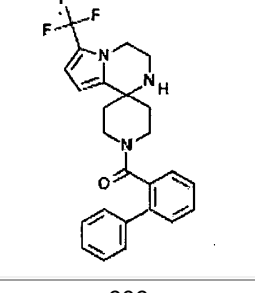
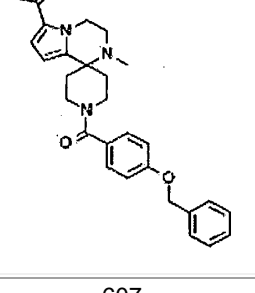
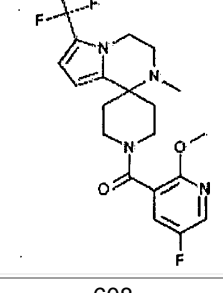
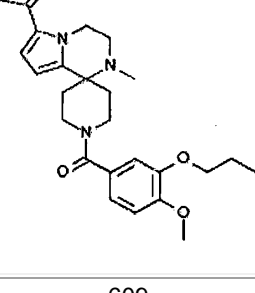
		
538	539	540
		
541	542	543
		
544	545	546
		
547	548	549

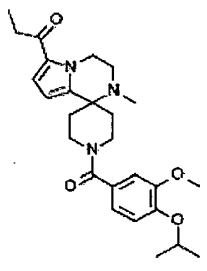
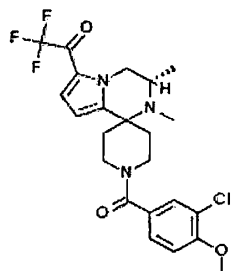
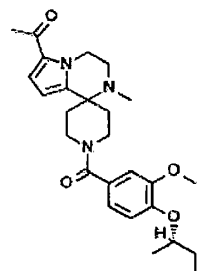
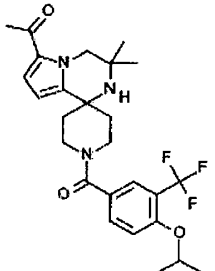
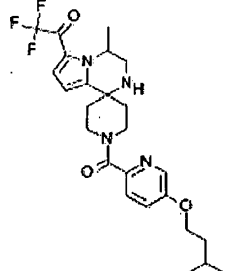
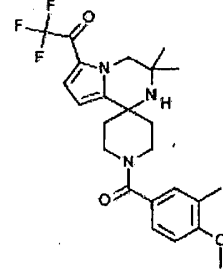
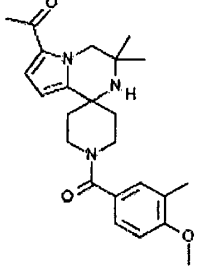
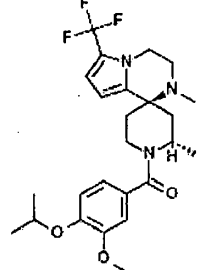
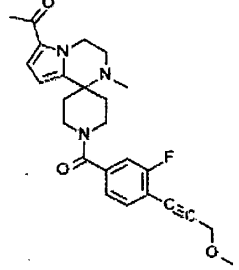
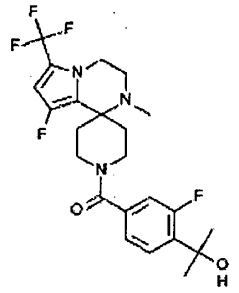
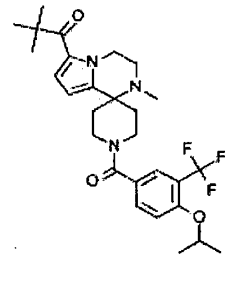
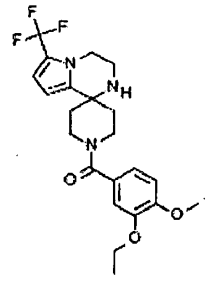
		
550	551	552
		
553	554	555
		
556	557	558
		
559	560	561

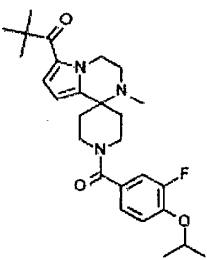
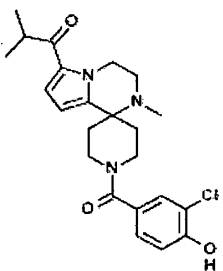
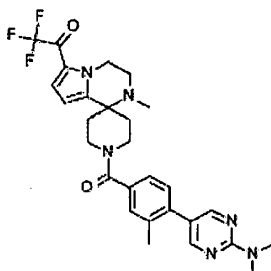
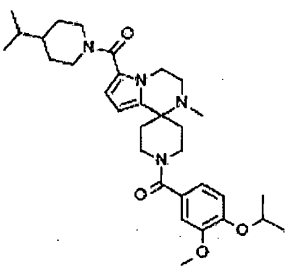
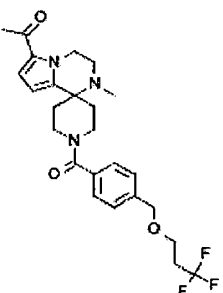
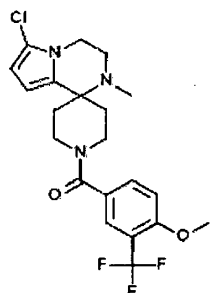
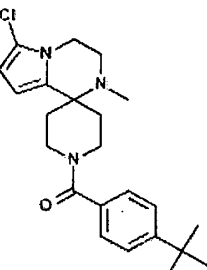
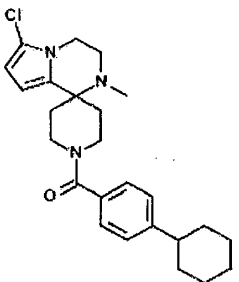
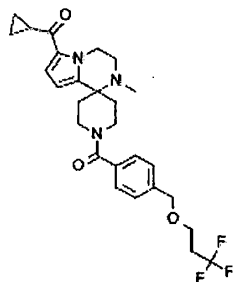
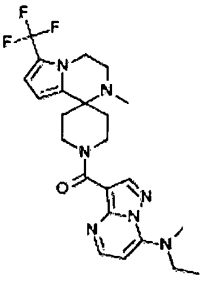
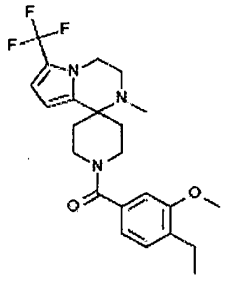
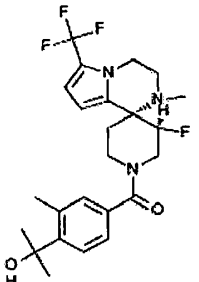
		
562	563	564
		
565	566	567
		
568	569	570
		
571	572	573

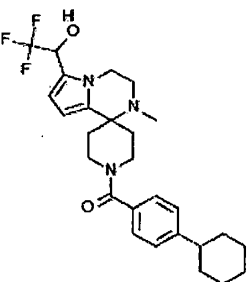
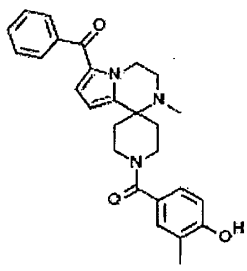
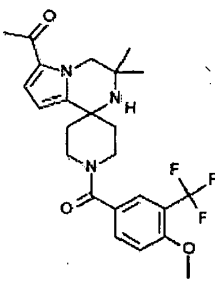
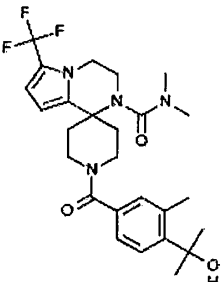
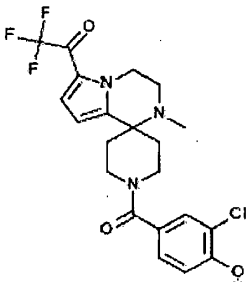
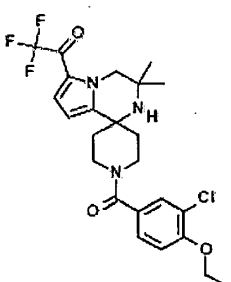
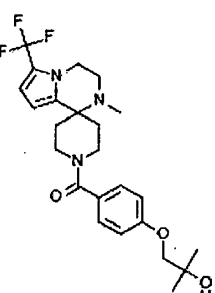
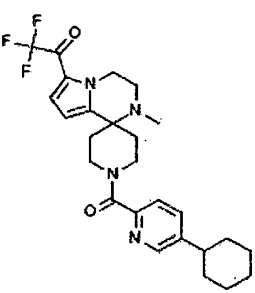
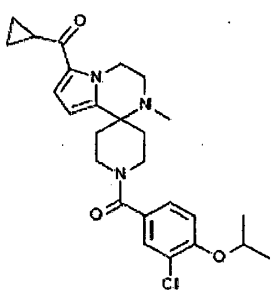
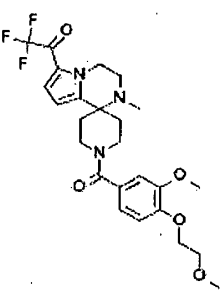
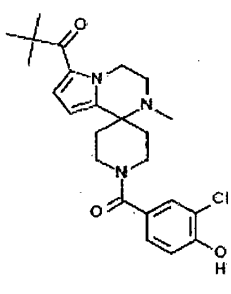
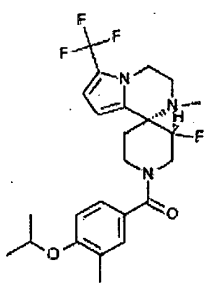
		
574	575	576
		
577	578	579
		
580	581	582
		
583	584	585

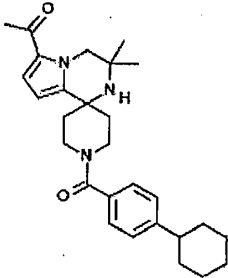
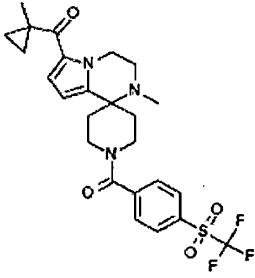
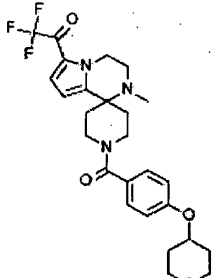
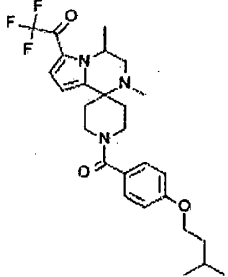
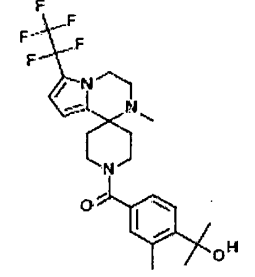
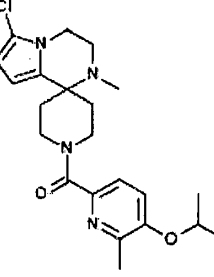
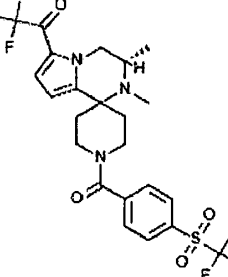
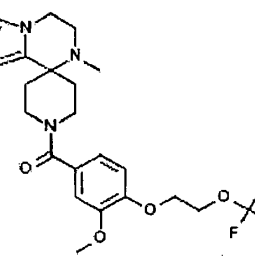
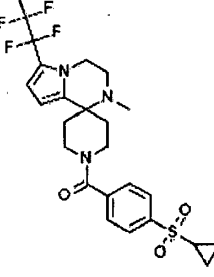
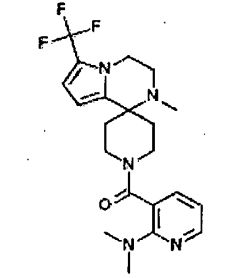
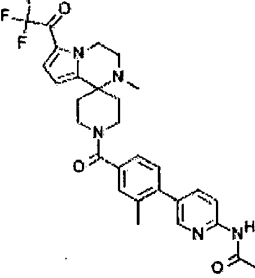
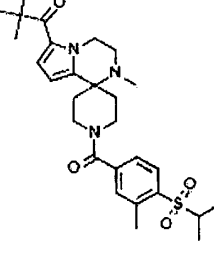
		
586	587	588
		
589	590	591
		
592	593	594
		
595	596	597

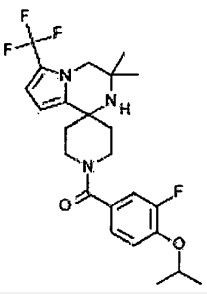
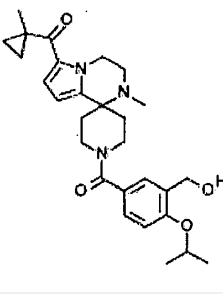
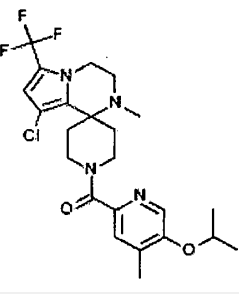
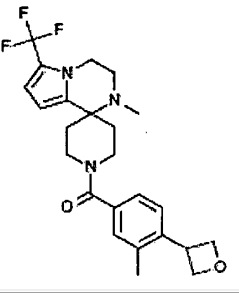
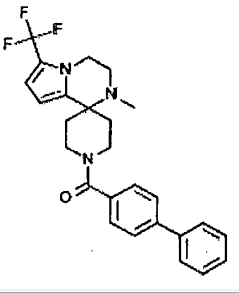
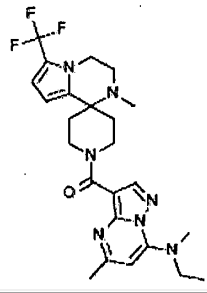
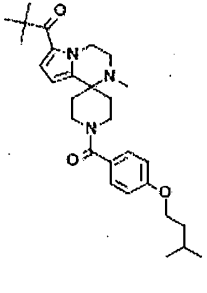
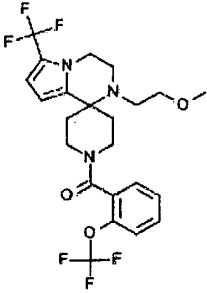
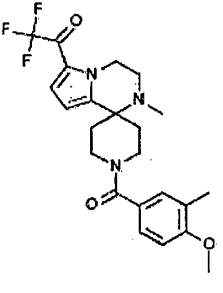
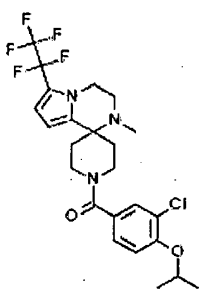
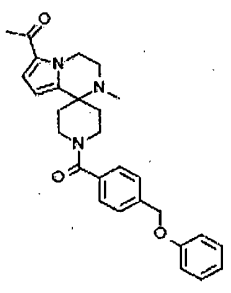
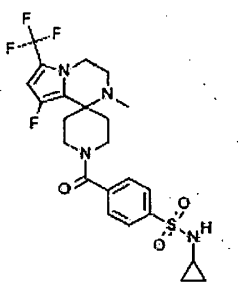
		
598	599	600
		
601	602	603
		
604	605	606
		
607	608	609

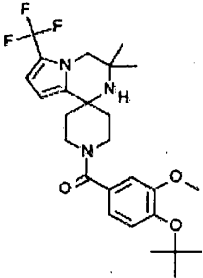
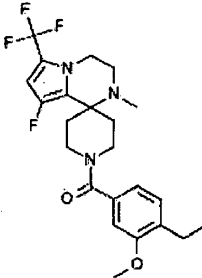
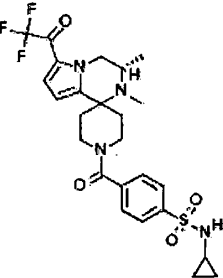
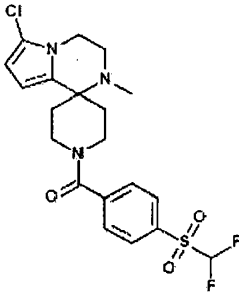
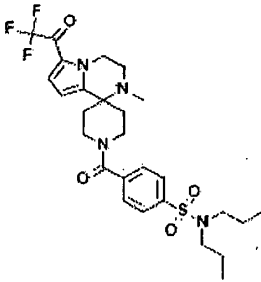
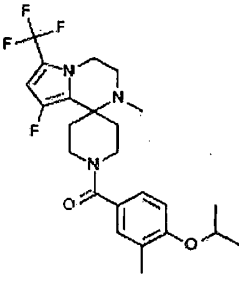
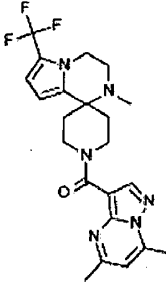
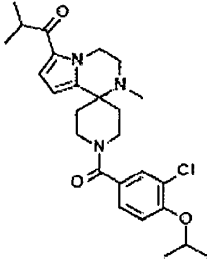
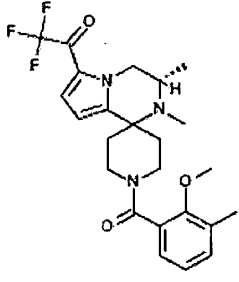
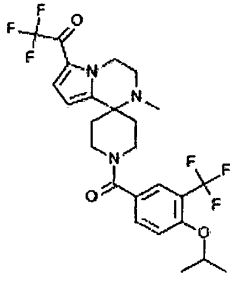
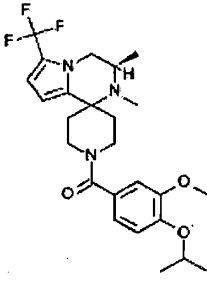
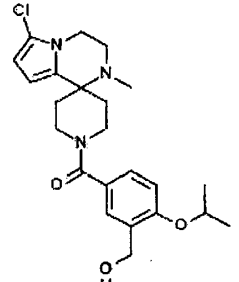
		
610	611	612
		
613	614	615
		
616	617	618
		
619	620	621

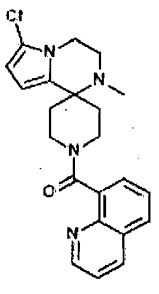
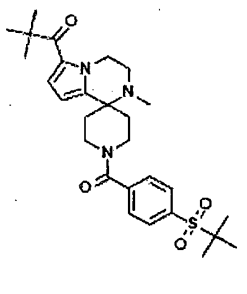
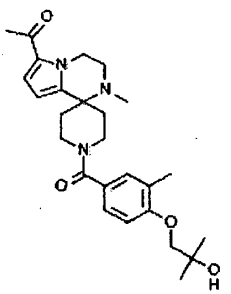
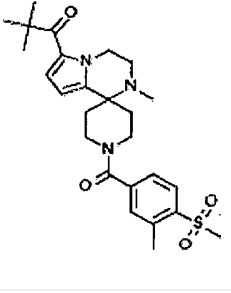
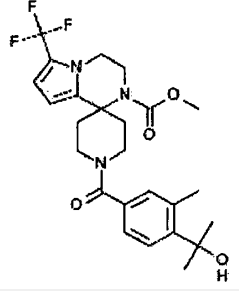
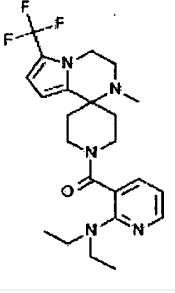
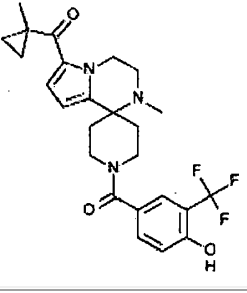
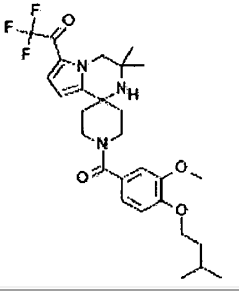
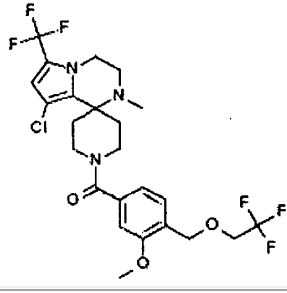
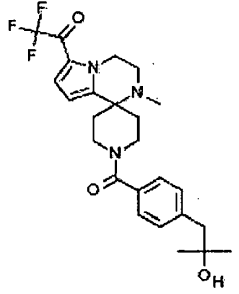
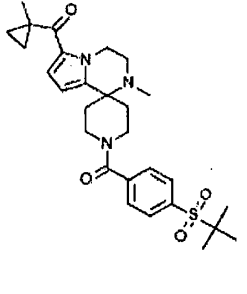
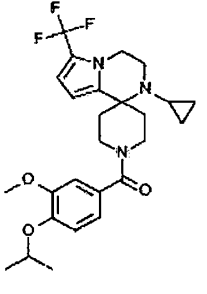
		
622	623	624
		
625	626	627
		
628	629	630
		
631	632	633

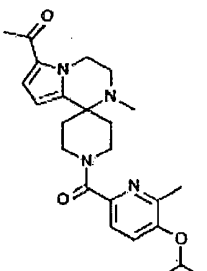
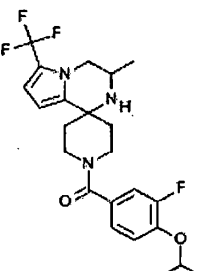
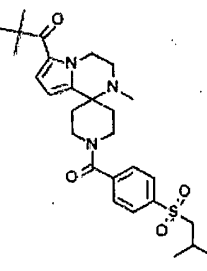
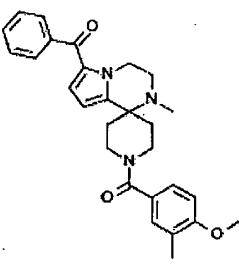
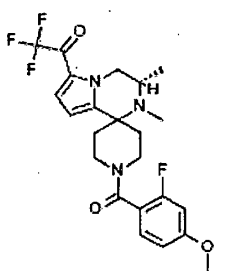
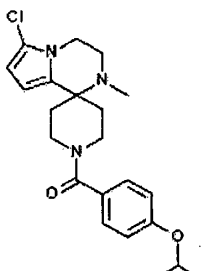
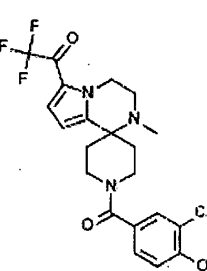
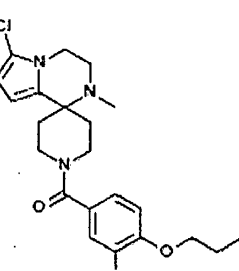
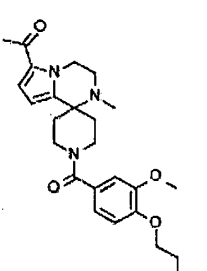
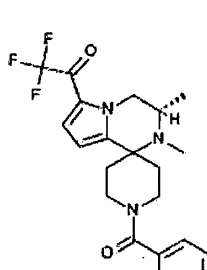
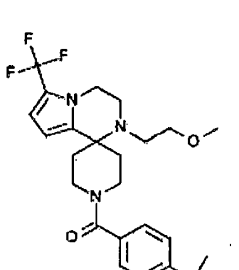
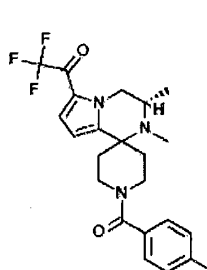
		
634	635	636
		
637	638	639
		
640	641	642
		
643	644	645

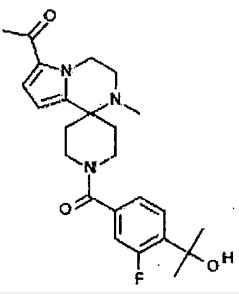
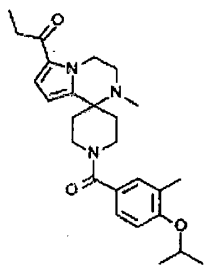
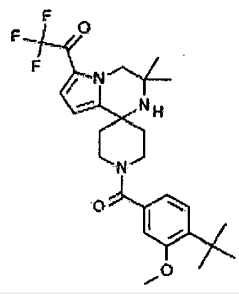
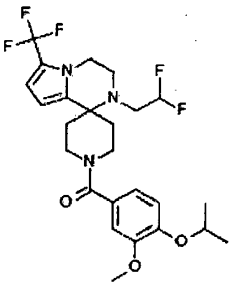
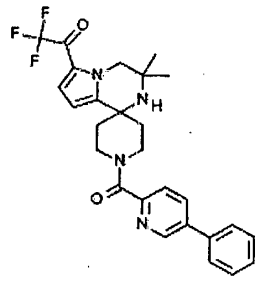
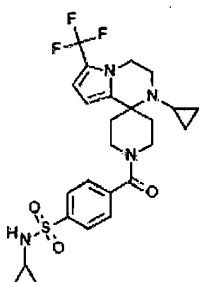
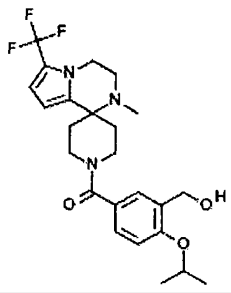
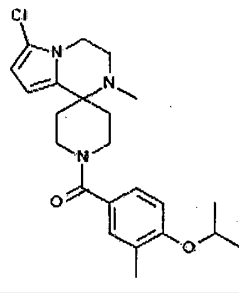
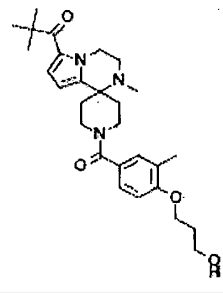
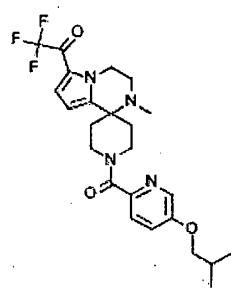
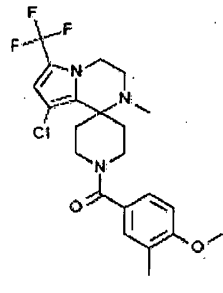
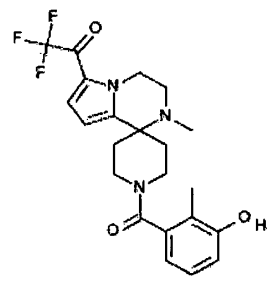
		
646	647	648
		
649	650	651
		
652	653	654
		
655	656	657

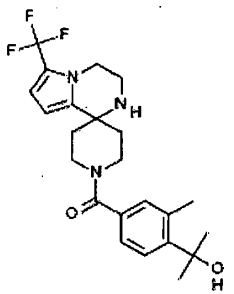
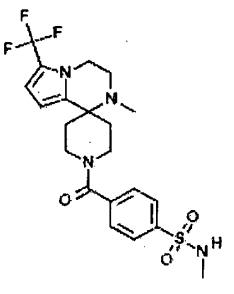
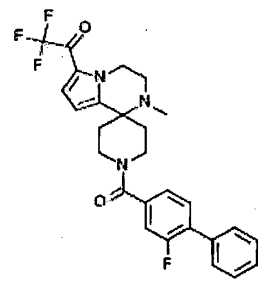
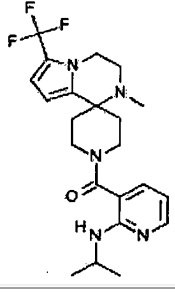
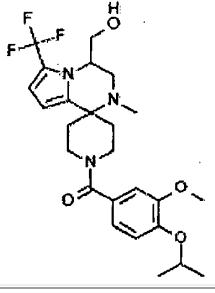
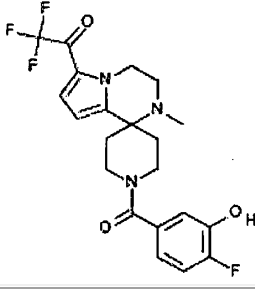
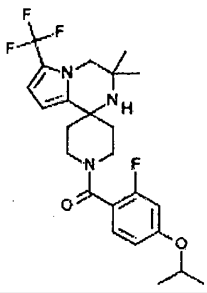
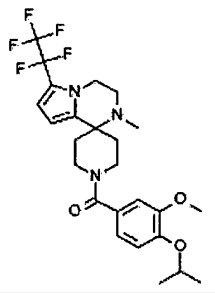
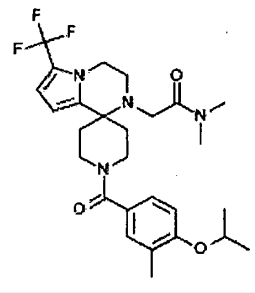
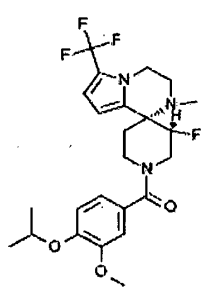
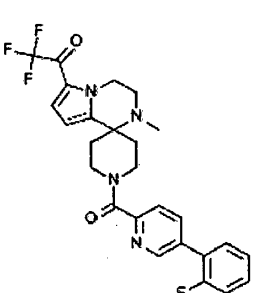
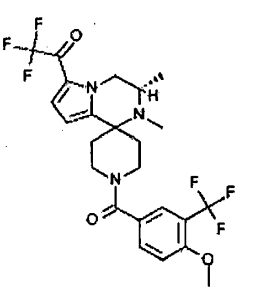
		
658	659	660
		
661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669

		
670	671	672
		
673	674	675
		
676	677	678
		
679	680	681

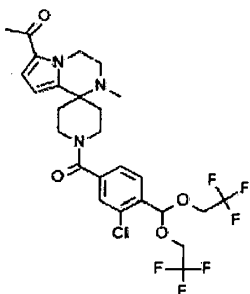
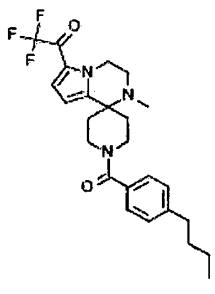
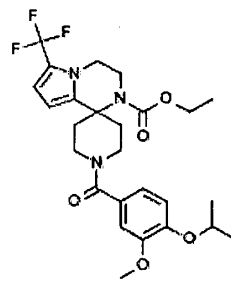
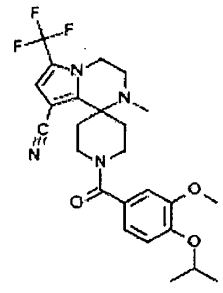
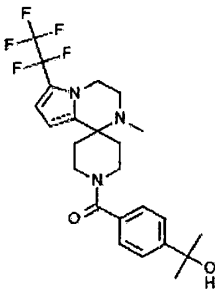
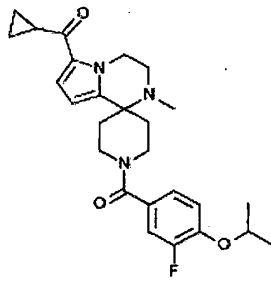
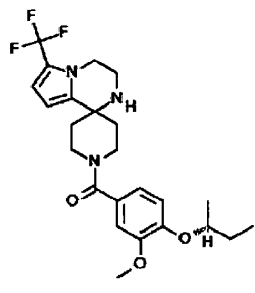
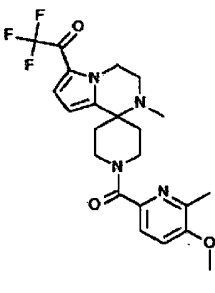
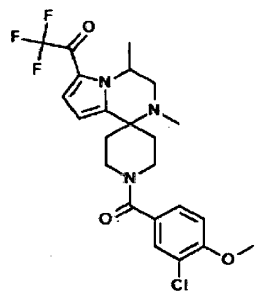
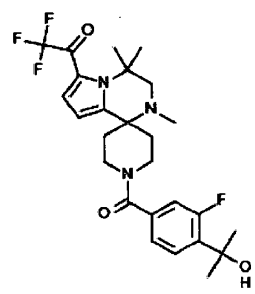
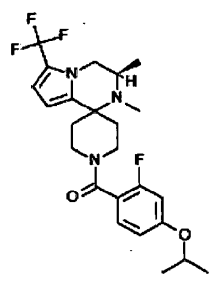
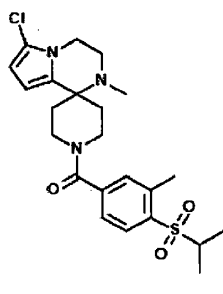
		
682	683	684
		
685	686	687
		
688	689	690
		
691	692	693

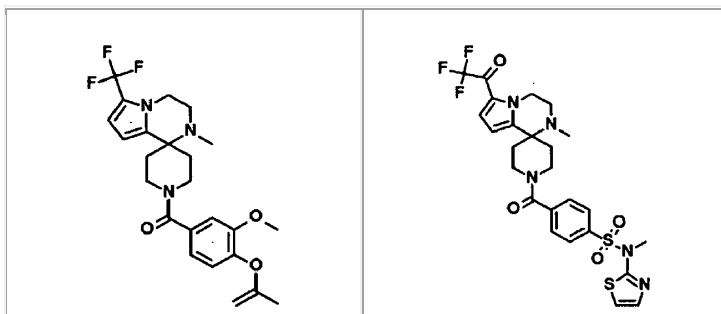
		
694	695	696
		
697	698	699
		
700	701	702
		
703	704	705

		
706	707	708
		
709	710	711
		
712	713	714
		
715	716	717

		
718	719	720
		
721	722	723
		
724	725	726
		
727	728	729

730	731	732
733	734	735
736	737	738
739	740	741

		
742	743	744
		
745	746	747
		
748	749	750
		
751	752	



22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método de inhibición de un canal iónico de sodio regulado por voltaje en:

un paciente; o

una muestra biológica;

que comprende administrar al paciente, o poner en contacto la muestra biológica, con el compuesto de la reivindicación 1.

24. El compuesto para uso de la reivindicación 23, en donde el canal iónico de sodio regulado por voltaje es NaV 1.7.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un individuo del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, dolor de cáncer, ictus, isquemia cerebral, lesión traumática cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.