

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 528**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2011 E 11823618 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2615089**

54 Título: **Compuesto de pirazoloquinolina**

30 Prioridad:

07.09.2010 JP 2010200403

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

21.09.2016

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KAIZAWA, HIROYUKI;
YAMAMOTO, HIROFUMI;
KAMIJO, KAZUNORI;
SUGITA, MARI;
SEO, RYUSHI;
YAMAMOTO, SATOSHI y
UKAI, ATSUSHI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 583 528 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de pirazoloquinolina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de pirazoloquinolina que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para tratar la disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción, enfermedades de la vejiga/uretra, y similares.

10 **Técnica anterior**

Los importantes papeles de la micción son el almacenamiento de la orina y la eliminación, que se regulan por una acción coordinada de la vejiga y de la uretra. Es decir, durante el almacenamiento de la orina, el músculo liso de la vejiga se relaja y el esfínter de la uretra se contrae, por medio de lo cual se mantiene un estado en el que la resistencia de la uretra es alta, y también se mantiene la continencia urinaria. Por otra parte, durante la micción, el músculo liso de la vejiga se contrae mientras que el músculo liso de la uretra se relaja, y también se inhibe la contracción del esfínter uretral externo. Los ejemplos de disfunción de la micción incluyen una disfunción del almacenamiento tal como vejiga hiperactiva y similares en los que la orina no puede retenerse durante el almacenamiento de la orina y una disfunción de la micción en la que la orina no puede evacuarse suficientemente debido a un aumento en la resistencia de la uretra y una disminución en la fuerza de contracción de la vejiga. Estas dos disfunciones pueden expresarse simultáneamente.

En el tratamiento de una disfunción del almacenamiento tal como vejiga hiperactiva y similares, se han usado con frecuencia agentes anticolinérgicos. Sin embargo, estos agentes no pueden proporcionar un efecto terapéutico suficiente, y además, aparecen efectos secundarios basados en la acción anticolinérgica (boca seca, síntomas gastrointestinales, síntomas oculares, arritmias o similares), y por consiguiente, la administración de los agentes se interrumpe con frecuencia. Además los agentes anticolinérgicos reducen la fuerza de contracción de la vejiga, y están contraindicados por tanto para la polaquiuria/incontinencia que acompañan a la obstrucción de la uretra tal como hiperplasia prostática benigna y similares.

La disfunción de la micción está causada por un aumento en la resistencia de la uretra durante la micción o una disminución en la fuerza de contracción de la vejiga. Como enfermedad que causa un aumento en la resistencia de la uretra, se conoce bien la disfunción de la micción que acompaña a la hiperplasia prostática benigna, que se caracteriza por obstrucción de la uretra debido a hipertrofia nodular de los tejidos de la próstata. Ahora se ha usado un antagonista del receptor $\alpha 1$ con el fin de tratar la disfunción de la micción que acompaña a la hiperplasia prostática benigna (véase, por ejemplo, el documento no de patente 1). Otras causas del aumento en la resistencia de la uretra incluyen obstrucciones funcionales tales como fallo en la relajación de la uretra durante la micción o disineria del detrusor - esfínter uretral externo y similares debido a trastornos neurológicos tales como diabetes, envejecimiento, lesión en la médula ósea, cirugía pélvica, y similares. Con pacientes con estas enfermedades, existen muchos casos en los que el antagonista del receptor $\alpha 1$ es ineficaz. Por otra parte, una disminución en la fuerza de contracción de la vejiga durante la micción, denominada vejiga hipoactiva, vejiga hipocontráctil, vejiga neurogénica, o similares, también causa disfunción de la micción. Los factores conocidos que disminuyen la fuerza de contracción de la vejiga incluyen envejecimiento, enfermedades neurológicas tales como diabetes, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y similares, lesión en la médula ósea, y trastornos neurológicos debidos a cirugía pélvica. Los ejemplos de un agente para tratar una disminución en la fuerza de contracción de la vejiga durante la micción incluyen cloruro de betanecol que es un agonista del receptor muscarínico y bromuro de distigmina que es un inhibidor de la colinesterasa. Ambos fármacos tienen efectos secundarios y por tanto su grado de satisfacción es bajo (véanse, por ejemplo, los documentos no de patente 2 y 3). En la disfunción de la micción causada por un aumento en la resistencia de la uretra o una disminución en la fuerza de contracción de la vejiga tal como se describió anteriormente, se observa orina residual tras la micción. Un aumento en la orina residual puede causar una disminución en la capacidad eficaz de la vejiga, y por tanto, causar síntomas de vejiga hiperactiva tales como polaquiuria y similares, o síntomas graves, tales como hidronefrosis en algunos casos, y en este sentido, hay una demanda de un agente terapéutico que sea más eficaz que el agente terapéutico actual.

Se sabe que en el músculo liso está presente un sistema de relajación debido al óxido nítrico (NO), y que el NO producido en las terminaciones nerviosas o de manera local activa la guanilato ciclasa soluble presente en las células del músculo liso. La guanilato ciclasa activada aumenta el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en las células. Por otra parte, el GMPc se degrada dando 5'-GMP por la fosfodiesterasa (PDE) que es una enzima que degrada el GMPc. Se considera que un aumento en la concentración de GMPc intracelular contribuye significativamente a la relajación del músculo liso. Por tanto, la disminución del sistema NO-GMPc causa un fallo en la relajación del músculo liso. Por ejemplo, en pacientes que mostraban la obstrucción de la uretra en hiperplasia prostática benigna o en ancianos tal como se describió anteriormente, se indica que la producción de NO disminuye significativamente (documentos no de patente 4 y 5).

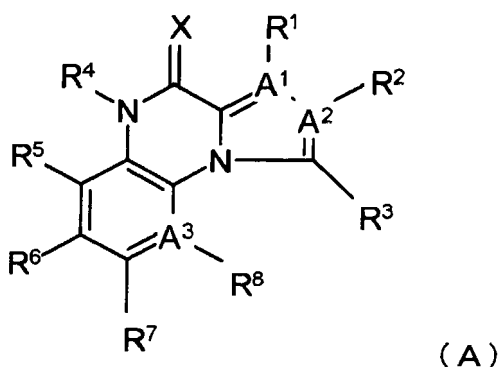
Como subtipo de PDE que degrada específicamente GMPc, se conocen PDE5, PDE6 y PDE9 y entre éstas, PDE9

tiene una afinidad por el sustrato mayor que PDE5 y PDE6 (documento no de patente 6). Además, desde el punto de vista de que en la distribución de la expresión en diversos tejidos, se observa PDE9 en su mayor expresión en la próstata humana (documento no de patente 7), desempeña un papel importante en la relajación del músculo liso en el músculo liso de la uretra inferior y un inhibidor de PDE9 potencia la relajación de la uretra a través de GMPc en el tejido. Por tanto, se considera que el inhibidor de PDE9 muestra un efecto frente a la disfunción de la micción debido a un aumento en la resistencia de la uretra. Puesto que el inhibidor de PDE9 disminuye la resistencia de la uretra, puede esperarse un efecto frente a la disfunción de la micción porque la fuerza de contracción de la vejiga disminuye. Además, la disminución de la orina residual debido a una mejora en la disfunción de la micción conducirá a la mejora de los síntomas de la vejiga hiperactiva tales como polaquiuria y similares o a evitar trastornos renales. Por tanto, se considera que el inhibidor de PDE9 es útil como agente para prevenir y/o tratar disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción y enfermedades de la vejiga/uretra.

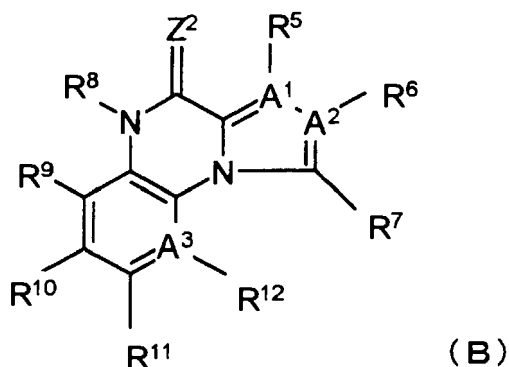
Por ejemplo, en los documentos de patente 1 y 2 se describen derivados de quinoxalina como compuesto que tiene una(s) acción/acciones inhibidora(s) de PDE5 y/o PDE9, representados por las siguientes fórmulas (A) y (B), respectivamente. Además, en los documentos de patente 3 y 4, se divulga un derivado de tienopirimidina y un derivado de quinazolina como compuestos que tienen una(s) acción/acciones inhibidora(s) de PDE5 y/o PDE9, respectivamente. Además, en los documentos de patente 5 a 12, se divulga un derivado de pirazolopiridina que tiene una acción inhibidora de PDE9.

Además, en los documentos de patente 13 a 17, se divulgan compuestos representados por las siguientes fórmulas (C) a (G), pero no hay una divulgación específica de los compuestos de la presente invención. Además, no hay una descripción de que el compuesto tenga una acción inhibidora de PDE9 y pueda usarse para tratar trastornos en la micción.

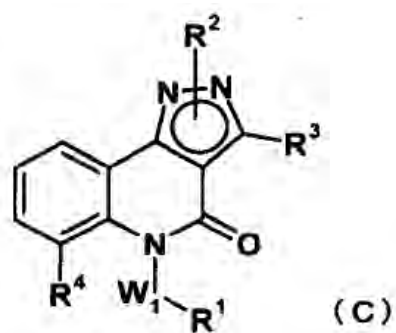
[Fórmula química 1]



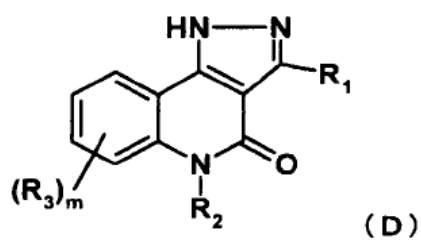
[Fórmula química 2]



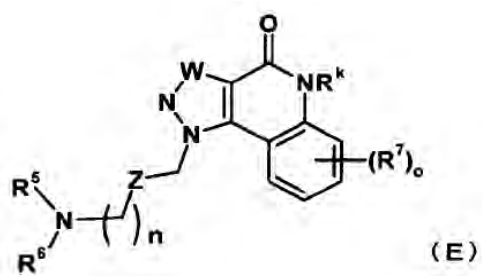
[Fórmula química 3]



[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



[Fórmula química 6]



[Fórmula química 7]



(Para los símbolos en las fórmulas, se remite a cada una de las publicaciones de patente correspondientes.)

5 **Técnica relacionada**

Documentos de patente

[Documento de patente 1] Documento de publicación internacional WO 2008/072779

[Documento de patente 2] Documento de publicación internacional WO 2008/072778

[Documento de patente 3] Documento de publicación internacional WO 2006/135080

[Documento de patente 4] Documento de publicación internacional WO 2008/018306

[Documento de patente 5] Documento de publicación internacional WO 2010/026214

[Documento de patente 6] Documento de publicación internacional WO 2010/084438

[Documento de patente 7] Documento de publicación internacional WO 2009/068617

[Documento de patente 8] Documento de publicación internacional WO 2009/121919

[Documento de patente 9] Documento de publicación internacional WO 2008/139293

[Documento de patente 10] Documento de publicación internacional WO 2004/018474

[Documento de patente 11] Documento de publicación internacional WO 2003/037432

[Documento de patente 12] Documento de publicación internacional WO 2003/037899

[Documento de patente 13] Documento de publicación internacional WO 2005/028474

[Documento de patente 14] JP-A-2006-45118

[Documento de patente 15] Documento de publicación internacional WO 2007/115232

[Documento de patente 16] JP-A-5-132484

[Documento de patente 17] Publicación de patente europea No. 476544

Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] Thiagarajan, M., Pharmacology, 65: págs. 119-128 (2002)

[Documento no de patente 2] Shah, P. J. R., *et al.*, A. J. Urol., 55: págs. 229-232 (1983)

[Documento no de patente 3] Finkbeiner, A.E., J. Urol., 134:págs. 443-449 (1985)

[Documento no de patente 4] Bloch, W., *et al.*, Prostate, 33: págs. 1-8 (1997)

[Documento no de patente 5] Toprakqi, M., *et al.*, Int. J. Clin. Lab. Res., 30: págs. 83-85 (2000)

[Documento no de patente 6] Fisher, D.A., *et al.*, J. Biol. Chem., 273: págs. 15559-15564(1998)

[Documento no de patente 7] Rentero, C., *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 301: págs. 686-692 (2003)

Sumario de la invención

Problemas que van a solucionarse mediante la invención

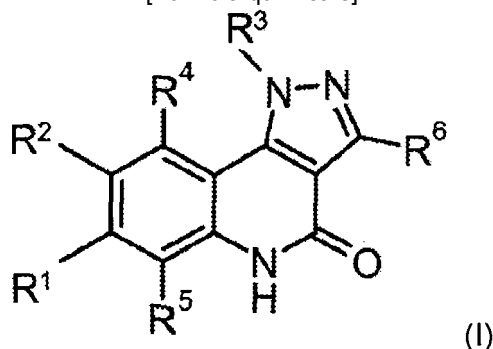
Los presentes inventores pretenden proporcionar un compuesto que tiene una acción inhibidora de PDE9 y que es útil como principio activo para una composición farmacéutica para prevenir y tratar disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción, enfermedades de la vejiga/uretra, y similares.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han investigado en profundidad un compuesto que tiene una acción inhibidora de PDE9, y como resultado han encontrado que un compuesto de fórmula (I) es útil como compuesto que tiene una acción inhibidora de PDE9, completando de ese modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que incluye el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente.

[Fórmula química 8]

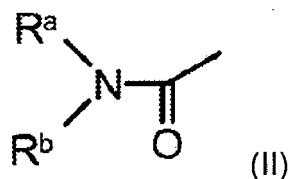


en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆,

R² es un grupo de fórmula (II):

[Fórmula química 17]



R³ es alquileo C₁₋₆-(cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo C₁₋₆); alquileo C₁₋₆-heteroanillo saturado que contiene oxígeno; cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo C₁₋₆; un heteroanillo saturado que contiene oxígeno; o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-arilo o -CO-alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno,

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de:

-OH; halógeno-alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo C₁₋₆-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo, -O-alquilo C₁₋₆ y -O-halógeno-alquilo C₁₋₆; y alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno,

halógeno-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo,

el grupo G₁ consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-heteroanillo, -O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -O-alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilenos C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, arilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, -COOH, -CO-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁₋₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-arilo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-heteroanillo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-(alquilenos C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilenos C₁₋₆-OH y -CO-NH-heteroanillo, y

el grupo G₂ consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -O-alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, ciano, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH-CO-alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, arilo, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, -COOH, -CO-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁₋₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-arilo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-heteroanillo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-(alquilenos C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilenos C₁₋₆-OH, y -CO-NH-heteroanillo

en el que "arilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄ de monocíclico a tricíclico y el término "heteroanillo" se refiere a un grupo anillo que contiene (i) un anillo de 3 a 8 miembros monocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o (ii) un anillo de bicíclico a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, formados por la condensación de anillos de un heteroanillo monocíclico con uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste en un heteroanillo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C₅₋₈ y cicloalqueno C₅₋₈.

Además, a menos que se describa específicamente lo contrario, en el caso en el que los símbolos de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria descriptiva se usen también en otras fórmulas, los mismos símbolos indican los mismos significados.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción y enfermedades de la vejiga/uretra, y similares, que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición farmacéutica incluye un agente para prevenir o tratar disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción y enfermedades de la vejiga/uretra, y similares, que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción, enfermedades de la vejiga/uretra, y similares; y al compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método de prevención o tratamiento de disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción, enfermedades de la vejiga/uretra, y similares, en el que el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, el "sujeto" es un humano u otro animal que necesita tal prevención o tratamiento, y en una determinada realización, un humano que necesita tal prevención o tratamiento.

En la presente memoria descriptiva, la "disfunción del almacenamiento" se refiere a "trastorno de la función de almacenamiento (disfunción del almacenamiento)" en el que la orina no puede retenerse durante el almacenamiento, y la "disfunción de la micción" se refiere a "trastorno de la función de micción (disfunción de la micción)" en el que la orina no se descarga suficientemente durante la micción debido a un aumento de la resistencia de la uretra y una disminución de la contracción de la vejiga (Neurourol Urodynam, 21: págs. 167-178 (2002)).

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, las "enfermedades de la vejiga/uretra" incluyen "disfunción de las vías urinarias inferiores" y "síntomas de las vías urinarias inferiores (LUTS)" (Neurourol Urodynam, 21: págs. 167-178 (2002)), que son síntomas que se derivan de la disfunción de las vías urinarias inferiores. Por consiguiente, "enfermedades de la vejiga/uretra" tal como se usa en el presente documento incluyen "disfunción del almacenamiento" y "disfunción de la micción".

En la presente invención, los ejemplos de las enfermedades de la vejiga/uretra incluyen, en una determinada realización, vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, y síntomas de las vías urinarias inferiores derivados de las mismas, e hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos uretrales, y síntomas de las vías urinarias inferiores que los acompañan, y similares.

En otra realización, los ejemplos de las enfermedades de la vejiga/uretra incluyen vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, y síntomas de las vías urinarias inferiores derivados de las mismas, e hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos uretrales, y síntomas de las vías urinarias inferiores que los acompañan, y similares.

En una realización adicional, los ejemplos de la enfermedades de la vejiga/uretra incluyen vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, y síntomas de las vías urinarias inferiores derivados de las mismas, hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores que los acompañan, y similares.

En una realización todavía adicional, los ejemplos de la enfermedades de la vejiga/uretra incluyen vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, hipoactividad del detrusor, fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, síntomas de las vías urinarias inferiores derivados de las mismas, hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores que los acompañan, y similares.

En la presente invención, los ejemplos específicos de la disfunción del almacenamiento incluyen vejiga hiperactiva, y síntomas de vejiga hiperactiva tales como urgencia urinaria, polaquiuria, incontinencia imperiosa, nicturia, y similares.

En la presente invención, los ejemplos de la disfunción de la micción incluyen disfunción de la micción debida a un aumento en la resistencia de la uretra y disfunción de la micción debida a una disminución en la fuerza de contracción de la vejiga. En una determinada realización, los ejemplos específicos de la misma incluyen disfunción de la micción en la vejiga hipoactiva, disfunción de la micción en la vejiga hipotónica, disfunción de la micción en la vejiga hipocontráctil, disfunción de la micción en la vejiga neurogénica, disfunción de la micción en la hipoactividad del detrusor, disfunción de la micción en el fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, disfunción de la micción que acompaña a la hiperplasia prostática benigna, disfunción de la micción que acompaña a la prostatitis crónica, disfunción de la micción que acompaña a cálculos uretrales, disfunción de la micción que acompaña a la cistitis intersticial, disfunción de la micción que acompaña a la hipoactividad del detrusor, y similares.

En una realización adicional, los ejemplos de la disfunción de la micción incluyen disfunción de la micción en la vejiga hipoactiva, disfunción de la micción en la vejiga hipotónica, disfunción de la micción en la vejiga hipocontráctil, disfunción de la micción en la hipoactividad del detrusor, disfunción de la micción en el fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, disfunción de la micción que acompaña a la hiperplasia prostática benigna, y similares.

Efecto de la invención

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de PDE9, y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la degradación de GMPc por PDE9, por ejemplo, disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción, y enfermedades de la vejiga/uretra, en otra realización, enfermedades tales como vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, y síntomas de las vías urinarias inferiores derivados de las mismas, e hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos uretrales, y síntomas de las vías urinarias inferiores que los acompañan, y similares, y en una realización adicional, enfermedades tales como vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, vejiga neurogénica, hipoactividad del detrusor, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nicturia, incontinencia, hiperplasia prostática benigna, síntomas de las vías urinarias inferiores, disfunción de la micción que acompaña a un fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos uretrales, y similares.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

El "alquilo inferior" tal como se usa en el presente documento es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a continuación en el presente documento denominado simplemente C₁₋₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, o similares, y en otra realización, alquilo C₁₋₄, y en una realización adicional, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

El "alquileo inferior" tal como se usa en el presente documento es alquileo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno o 1,1,2,2-tetrametiletileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El "halógeno-alquilo inferior" es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno, en otra realización, alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y en una realización adicional, trifluorometilo.

El "cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado C₃₋₁₀, que puede tener un puente. Es decir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, o similares, en otra realización, cicloalquilo C₃₋₈, en una realización adicional, cicloalquilo C₃₋₆, y en todavía una realización adicional,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

A menos que se especifique lo contrario, "arilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado aromático C_{6-14} de monocíclico a tricíclico, e incluye un grupo de anillo condensado con cicloalqueno C_{5-8} en su sitio de doble enlace. Es decir, por ejemplo, fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 1-tetrahidronaftilo, 4-indenilo, 1-fluorenilo, o similares. En otra realización, es fenilo o 1-tetrahidronaftilo.

A menos que se especifique lo contrario, "heteroanillo" significa un grupo de anillo que contiene i) un heteroanillo monocíclico de 3 a 8 miembros, y en otra realización, heteroanillo de 5 a 7 miembros, conteniendo cada uno de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y ii) un anillo de bi a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, formado por la fusión del anillo del heteroanillo monocíclico con uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste en un heteroanillo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C_{5-8} y cicloalqueno C_{5-8} , e incluye un grupo anillo de espiro. El átomo del anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido.

Los ejemplos del "heteroanillo" incluyen las realizaciones siguientes:

(1) heteroanillos monocíclicos saturados

(a) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, y similares;

(b) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiofenilo, y similares;

(d) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxatolano y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, dioxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, y similares;

(2) grupos heteroanillo monocíclico insaturado

(a) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, azepinilo, y similares;

(b) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, dihidrotriazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinilo, y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, tiepinilo, dihidroditiopiranilo, dihidroditionilo, y similares;

(d) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, dihidroxatiopiranilo y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, furilo, piranilo, oxepinilo, dioxolilo, y similares;

(3) grupos heteroanillo saturado policíclico condensado

(a) aquellos que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, quinuclidinilo, azabicyclo[2.2.1]heptilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, diazabicyclo[3.2.1]octilo, diazabicyclo[3.3.1]nonilo, octahidropirrolpirazinilo, octahidropirrolpirrolilo, y similares;

(b) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, tritiazaindenilo, dioxoloimidazolidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, 2,6-dioxabicyclo[3.2.2]oct-7-ilo y similares;

(4) grupos heteroanillo insaturado policíclico condensado

(a) aquellos que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolinil(2,3-dihidroindolilo), isoindolinil(1,3-dihidroisoindolilo), indolidinilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahydrobenzoimidazolilo, dihidropirrolipiridilo, dihidropirrolipirimidinilo, quinolilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indazolilo, imidazopiridilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, acridinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroindazolilo, benzopirimidinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidropiridopirimidinilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidropirrolpirazinilo, hexahidropirrolpirazinilo, tetrahydroimidazopirazinilo, tetrahydrobenzoazepinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, tetrahidropiridoindolilo, hexahidropiridoindolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahydroimidazopiridilo, tetrahydrocarbolinilo, tetrahydrotriazolopirazinilo, y similares;

(b) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazotiazolilo, imidazotiadiazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidropiridoxazinilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, tetrahidrotienopiridilo, tetrahydroxazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahydroisoquinoxazolopiridilo, y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo, benzoditiopiranilo, dibenzotienilo, y similares;

(d) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzoxatiopiranilo, fenoxazinilo, y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzodioxolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, dibenzofuranilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, y similares;

(5) grupos anillo de espiro

(a) aquellos que contienen sólo un enlace saturado, por ejemplo, azaespiro[4,4]nonilo, azaespiro[4,5]decilo, diazaespiro[4,5]decilo, triazaespiro[4,5]decilo, azaespiro[5,5]undecilo, diazaespiro[5,5]undecilo, oxazaespiro[4,5]decilo, y similares;

(b) aquellos que contienen un enlace insaturado, por ejemplo, 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidilo], espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidilo], 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidilo], 3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,3'-piperidilo], 1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidilo], y similares.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo" en el sustituyente para el heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente, o el "heteroanillo" en el "heteroanillo que puede estar sustituido" en R^a y R^b incluyen piridilo, azetidino, pirrolidino, piperidilo, piperazino, morfolino, y similares.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo" en el sustituyente para el heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen azetidino, pirrolidino, piperidilo, piperazino, azepano, morfolino, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino, triazino, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, furanilo, tienilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiofenilo, indolinil(2,3-dihidroindolilo), dihidroquinolilo, y similares, y en otra realización, piridilo.

El "heteroanillo saturado" en R^3 significa un grupo descrito en (1) Heteroanillos monocíclicos saturados y (3) heteroanillos saturados policíclicos condensados del "heteroanillo" anterior. El átomo del anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido. En otra realización, el heteroanillo saturado es un heteroanillo saturado monocíclico, y en otra realización, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo o piperidilo.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo saturado" en R^3 incluyen "heteroanillos saturados que contienen oxígeno", y "heteroanillos saturados monocíclicos que contienen nitrógeno".

El "heteroanillo saturado que contiene oxígeno" como ejemplo del "heteroanillo saturado" en R^3 significa un heteroanillo saturado que contiene al menos un átomo de oxígeno, entre (1)(b), (1)(d), (1)(e), (3)(b), (3)(c), y similares del "heteroanillo" anterior, y en otra realización, el heteroanillo saturado que contiene oxígeno es un heteroanillo saturado monocíclico que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, y similares.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo saturado que contiene oxígeno" como ejemplo del "heteroanillo saturado" en R^3 incluyen tetrahidropiranilo y tetrahydrofuranilo, en otra realización, tetrahidropiranilo, y en una realización adicional, tetrahydrofuranilo.

El "heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno" como ejemplo del "heteroanillo saturado" en R³ significa un heteroanillo saturado monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y puede contener además un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, como el grupo descrito en (1)(a), (1)(b), y similares del "heteroanillo" anterior. El átomo del anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido. En otra realización, el heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepano o diazepano.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno" como ejemplo del "heteroanillo saturado" en R³ incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino y piperazino, y en otra realización, pirrolidino y piperidino.

El "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno" formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente significa un heteroanillo saturado monocíclico o un heteroanillo insaturado monocíclico, que contiene al menos un átomo de nitrógeno y puede contener además un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, como el grupo descrito en (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), y similares del "heteroanillo" anterior, que es un grupo que tiene un brazo de unión en un átomo de nitrógeno. El átomo del anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido. En otra realización, el heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepano o diazepano.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno" formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, en otra realización, piperidino y piperazino, en una realización adicional, piperidino, y en todavía una realización adicional, piperazino.

El "heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno" formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente significa un heteroanillo saturado policíclico condensado de bi a tricíclico o un heteroanillo insaturado policíclico condensado de bi a tricíclico, que contiene al menos un átomo de nitrógeno y puede contener además un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, como el grupo descrito en (3)(a), (3)(b), (4)(a), (4)(b), y similares del "heteroanillo" anterior, que es un grupo que tiene un brazo de unión en un átomo de nitrógeno. Además, el heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno también incluye grupos que tienen uno o más átomos de nitrógeno entre los grupos descritos en (5) grupos anillo de espiro de los "heteroanillos" anteriores. El átomo del anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido. En otra realización, el heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno es indolino, isoindolino, dihidropirrolpiridilo, dihidropirrolpirimidino, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, dihidrobenzoxadino, dihidropiridoxadino, tetrahydro-naftiridino, tetrahidropiridopirimidino, tetrahidrotienopiridilo, tetrahidroxazopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidropirrolpirazino, hexahidropirrolpirazino, hexahidropirrolpirrolilo, octahidropirrolpirrolilo, octahidropirrolpirazino, tetrahydroimidazopirazino, tetrahidrotiazopiridilo, tetrahydrobenzoazepino, tetrahidropiridonafitridino, hexahidropiridoindolilo, tetrahydroisoquinoxazopiridilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahydroimidazopiridilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidrotiazopirazino, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidilo], 1H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidilo], 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidilo], diazaespiro[4,5]decilo y diazaespiro[5,5]undecilo.

Los ejemplos específicos del "heteroanillo policíclico" formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen indolino(2,3-dihidroindolilo), isoindolino(1,3-dihidroisoindolilo), dihidropirrolpiridilo, hexahidropirrolpirazino, octahidropirrolpirazino, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidilo], espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidilo], diazaespiro[4,5]decilo, diazaespiro[5,5]undecilo, oxazaespiro[4,5]decilo y octahidropirrolpirrolilo;

en otra realización, indolino(2,3-dihidroindolilo), isoindolino(1,3-dihidroisoindolilo), dihidropirrolpiridilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, diazaespiro[5,5]undecilo, 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidilo], espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidilo], oxazaespiro[4,5]decilo, octahidropirrolpirazino y octahidropirrolpirrolilo; y

en una realización adicional, diazabicyclo[2.2.1]heptilo.

El grupo "carboxilo protegido" tal como se usa en el presente documento se refiere a los grupos siguientes.

(1) Grupos éster: -CO-O-alquilo inferior, -CO-O-alqueno inferior-O-alquilo inferior, -CO-O-alqueno inferior-arilo, y -CO-O-alqueno inferior-O-arilo;

(2) grupos carbamoilo: -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo inferior, -CO-N(alquilo inferior)₂, -CO-N(alquilo inferior)-arilo, -CO-N(alquilo inferior)-heteroanillo, -CO-N(alquilo inferior)-(alqueno inferior-arilo), -CO-NH-alqueno inferior-OH y -CO-NH-heteroanillo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede estar sustituido" representa "que no está sustituido" o "que está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes

pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos del sustituyente para “alquilo inferior, -O-alquilo inferior o cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido” en R^1 y R^2 incluyen -OH, -O-alquilo inferior, -NH₂, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, y un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con alquilo inferior. El sustituyente para el “alquilo inferior que puede estar sustituido” es, en otra realización, -O-alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el “alquilo inferior, cicloalquilo o un heteroanillo saturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido” en R^3 incluyen cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, un heteroanillo saturado que contiene oxígeno, -OH, oxo(=O), -O-alquilo inferior, alquileo inferior-arilo, y -CO-alquileo inferior-O-alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el “alquilo inferior que puede estar sustituido” en R^3 incluyen, en otra realización, cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior, y un heteroanillo saturado que contiene oxígeno, en una realización adicional, ciclopropilo y ciclobutilo, en una realización todavía adicional, cicloalquilo sustituido con halógeno, en una realización todavía adicional, ciclobutilo sustituido con halógeno, y en una realización todavía adicional, tetrahidropiraniolo.

Los ejemplos del sustituyente para el “cicloalquilo que puede estar sustituido” en R^3 incluyen, en otra realización, halógeno y -O-alquilo inferior, en una realización adicional, halógeno, y en una realización todavía adicional, -O-alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el “heteroanillo saturado que puede estar sustituido” en R^3 incluyen, en otra realización, alquilo inferior, alquileo inferior-arilo, y -CO-alquileo inferior-O-alquilo inferior, y en una realización adicional, alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el “alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o un heteroanillo, cada uno de los cuales puede estar sustituido” en R^a y R^b incluyen halógeno; -OH; alquilo inferior; -O-alquilo inferior; halógeno-alquilo inferior; cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un heteroanillo que puede estar sustituido con -O-alquilo inferior, y -N(alquilo inferior)₂; -NH₂; -NH-alquilo inferior; -N(alquilo inferior)₂; -N(alquilo inferior)(cicloalquilo); -N(alquilo inferior)(arilo); arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1 ; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 ; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); -CO-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); -CO-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); y -CON(alquilo inferior)(heteroanillo).

Los ejemplos del sustituyente para el “alquilo inferior que puede estar sustituido” en R^a y R^b incluyen, en otra realización, -OH; -O-alquilo inferior; cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un heteroanillo que puede estar sustituido con -O-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂; -NH₂; -NH-alquilo inferior; -N(alquilo inferior)₂; -N(alquilo inferior)(cicloalquilo); -N(alquilo inferior)(arilo); arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1 ; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 ; -CO-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); y -CO-N(alquilo inferior)(heteroanillo).

Los ejemplos del sustituyente para el “cicloalquilo que puede estar sustituido” en R^a y R^b incluyen, en otra realización, un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 , y en una realización adicional, un heteroanillo.

Los ejemplos del sustituyente para el “heteroanillo que puede estar sustituido” en R^a y R^b incluyen, en otra realización, alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1), y en una realización sustituyente, alquileo inferior-arilo.

Los ejemplos del sustituyente para el “el heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno o el heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales puede estar sustituido”, formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen halógeno; -OH; oxo(=O); -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo y arilo; ciano; halógeno-alquilo inferior; cicloalquilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo inferior, -O-alquilo inferior y alquileo inferior-O-alquilo inferior; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1 ; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 ; alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); alquileo inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-O-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); alquileo inferior-O-(cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo

seleccionado de un grupo G₁); alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -OH, -COOH, carboxilo protegido, ciano, arilo, heteroanillo, -O-arilo, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; -COOH; carboxilo protegido; -NH₂; -NH-alquilo inferior; -N(alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno-alquilo inferior u -O-alquilo inferior)₂; -O(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); -O(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); -O-cicloalquilo; -CO-alquilo inferior; -CO(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); -CO(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); y -CO-NH-heteroanillo.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, -OH; oxo(=O); -O-alquilo inferior; cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); y alquilo inferior que puede estar sustituido con -OH, -O-alquilo inferior o ciano.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, halógeno; -OH; oxo(=O); halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo y arilo; cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo inferior, -O-alquilo inferior y alquileo inferior-O-alquilo inferior; -COOH; carboxilo protegido; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquileo inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); alquileo inferior-O(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); alquileo inferior-O(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquileo inferior-O(cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); -N(alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno-alquilo inferior u -O-alquilo inferior)₂; -O(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); -O(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); -O-cicloalquilo; -CO(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); -CO-NH-heteroanillo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -OH, -COOH, carboxilo protegido, ciano, arilo, heteroanillo, -O-arilo, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, halógeno; -OH; oxo(=O); halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo y arilo; cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo inferior, -O-alquilo inferior y alquileo inferior-O-alquilo inferior; -COOH; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquileo inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con alquileo inferior-O-alquilo inferior); alquileo inferior-O(arilo); alquileo inferior-O(heteroanillo); alquileo inferior-O(cicloalquilo); -N(alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno-alquilo inferior u -O-alquilo inferior)₂; -O(arilo que puede estar sustituido con -COOH); -O(heteroanillo que puede estar sustituido con halógeno o alquilo inferior); -O-cicloalquilo; -CO(heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior); -CO-NH-heteroanillo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -OH, -COOH, ciano, arilo, un heteroanillo, -O-arilo, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, -OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo

seleccionado de un grupo G₂); alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, -OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; arilo; piridilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior; alquilenio inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior); alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y cicloalquilo; alquilenio inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, y -O-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, halógeno; -OH; oxo(=O); -O-alquilo inferior; ciano; halógeno-alquilo inferior; cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; y alquilo inferior que puede estar sustituido con -OH, -O-alquilo inferior o ciano, en una realización adicional, halógeno; -OH; oxo(=O); -O-alquilo inferior; ciano; halógeno-alquilo inferior; cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquilenio inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); alquilenio inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquilenio inferior-cicloalquilo; y alquilo inferior que puede estar sustituido con -OH, -O-alquilo inferior o ciano.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquilenio inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁); y alquilenio inferior-O-alquilo inferior.

Los ejemplos del sustituyente para el "heteroanillo policíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" formado por R^a y R^b que se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, en otra realización, halógeno, alquilo inferior y -O-alquilo inferior.

El grupo G₁ consiste en halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, -O-heteroanillo, -O-alquilenio inferior-arilo, -O-alquilenio inferior-heteroanillo, -O-halógeno-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, alquilenio inferior-N(alquilo inferior)₂, alquilenio inferior-heteroanillo, arilo que puede estar sustituido con alquilo inferior, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior, -COOH y carboxilo protegido.

En otra realización, el grupo G₁ consiste en -O-heteroanillo, -O-alquilenio inferior-heteroanillo, -N(alquilo inferior)₂, alquilenio inferior-N(alquilo inferior)₂, alquilenio inferior-heteroanillo, alquilenio inferior-N(alquilo inferior)₂ y un heteroanillo.

En una realización adicional, el grupo G₁ consiste en halógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -COOH y carboxilo protegido.

El grupo G₂ consiste en halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, -O-alquilenio inferior-arilo, -O-alquilenio inferior-heteroanillo, -O-halógeno-alquilo inferior, ciano, -N(alquilo inferior)₂, -NH-CO-alquilo inferior, alquilenio inferior-O-alquilo inferior, alquilenio inferior-heteroanillo, arilo, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior, -COOH y carboxilo protegido.

En otra realización, el grupo G_2 consiste en alquilo inferior, -O-alquilo inferior, arilo y un heteroanillo.

En una realización adicional, el grupo G_2 consiste en halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, ciano, -N(alquilo inferior)₂, -NH-CO-alquilo inferior, alquilenio inferior-O-alquilo inferior, alquilenio inferior-heteroanillo y un heteroanillo, y en una realización todavía adicional, halógeno y alquilo inferior.

Determinadas realizaciones del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo se presentan a continuación.

(1)

El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es alquilo inferior; y en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es metilo.

(3)

(3-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilenio inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior), o alquilenio inferior-heteroanillo saturado que contiene oxígeno;

en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilenio inferior-ciclopropilo o alquilenio inferior-ciclobutilo;

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilenio inferior-(ciclobutilo sustituido con dos átomos de halógeno); y

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilenio inferior-tetrahidropiranilo.

(3-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es cicloalquilo que puede estar sustituido;

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior;

en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es ciclobutilo o ciclopentilo; y

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es ciclohexilo sustituido con dos átomos de halógeno.

(3-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es un heteroanillo saturado que contiene oxígeno, o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno sustituido con alquilo inferior;

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es piperidilo sustituido con alquilo inferior o pirrolidinilo sustituido con alquilo inferior; y

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es tetrahidrofurano o tetrahidropiranilo.

(3-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilenio inferior-(cicloalquilo), alquilenio inferior-(cicloalquilo sustituido con dos átomos de halógeno), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con dos átomos de halógeno, un heteroanillo saturado que contiene oxígeno o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno sustituido con alquilo inferior;

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, difluorociclobutilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo sustituido con difluoro, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, piperidilo sustituido con metilo o pirrolidinilo sustituido con metilo;

en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es cicloalquilo o heteroanillo saturado que contiene oxígeno;

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano-3-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo; y

en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo o ciclobutilo.

(9) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido;

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno; -OH; oxo(=O); halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo y arilo; cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo inferior, -O-alquilo inferior y alquileo inferior-O-alquilo inferior; -COOH; carboxilo protegido; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1 ; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 ; alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); alquileo inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-O-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); alquileo inferior-O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); alquileo inferior-O-(cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); -N(alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno-alquilo inferior u -O-alquilo inferior)₂; -O-(arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1); -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); -O-cicloalquilo; -CO-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); -CO-NH-heteroanillo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -OH, -COOH, carboxilo protegido, ciano, arilo, heteroanillo, -O-arilo, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; y

en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1 ; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 ; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

(10-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan cada uno con el átomo de nitrógeno adyacente para formar azetidinio que puede estar sustituido; y

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar azetidinio que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-alquilo inferior; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de halógeno y alquilo inferior; -N(alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno-alquilo inferior u -O-alquilo inferior)₂-O-(arilo); alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior.

(10-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar morfolinilo que puede estar sustituido; y

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar morfolinilo que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en arilo que puede estar sustituido con -O-alquilo inferior; un heteroanillo; y alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂.

(10-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar pirrolidinilo que puede estar sustituido; y

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar pirrolidinilo que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo; -O-arilo; un heteroanillo que puede estar sustituido con halógeno o alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior.

(10-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo que puede estar sustituido;

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno; -OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con

un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo y arilo; -COOH; carboxilo protegido; arilo que puede estar sustituido con -COOH o carboxilo protegido; un heteroanillo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo inferior o alquileo inferior-O-alquilo inferior; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con -COOH); alquileo inferior-heteroanillo; alquileo inferior-O-heteroanillo; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -N(alquilo inferior)₂; -O-(arilo que puede estar sustituido con -COOH); -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con halógeno o alquilo inferior); -O-cicloalquilo; -CO-(heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior); -CO-NH-heteroanillo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -COOH, carboxilo protegido, -O-cicloalquilo y un heteroanillo; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; y

en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior); y alquileo inferior-O-alquilo inferior.

(10-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperazinilo que puede estar sustituido;

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperazinilo que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en oxo(=O); cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo inferior, -O-alquilo inferior y alquileo inferior-O-alquilo inferior; arilo que puede estar sustituido con halógeno o -COOH; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior); alquileo inferior-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquileo inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con alquileo inferior-O-alquilo inferior); alquileo inferior-O-arilo; alquileo inferior-O-cicloalquilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -OH, -COOH, carboxilo protegido, ciano, arilo, heteroanillo, -O-arilo, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; y

en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperazinilo que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de alquilo inferior y halógeno; alquileo inferior-O-cicloalquilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

(10-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido; y

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo o piperazinilo, que puede estar sustituido, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y cicloalquilo; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior.

(13) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de dos o más grupos de los grupos descritos en de (1) a (12) anteriormente.

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo incluye un compuesto o una sal del mismo formado por uno o una combinación de dos o más grupos de los grupos descritos en de (1) a (12) anteriormente tal como se describió en (13) anteriormente, pero también incluyen las siguientes realizaciones incluyendo ejemplos específicos del mismo.

(21) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R¹ es alquilo inferior,

R² es un grupo de fórmula (II),

R³ es tetrahidropiraniolo,

R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno seleccionados de azetidino, piperidilo, piperazino y morfolino, y el heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -O-alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior, alquileo inferior-(arilo que puede estar sustituido con halógeno), alquileo inferior-heteroanillo, alquileo inferior-cicloalquilo, alquileo inferior-O-alquilo inferior, alquileo inferior-N(alquilo inferior)₂, -O-alquilo inferior, -O-heteroanillo, -N(alquilo inferior)₂, -CO-(heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo inferior) y alquilo inferior que puede estar sustituido con -O-alquilo inferior.

(23) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior u -O-alquilo inferior,

R² es un grupo de fórmula (II),

R³ es alquileo inferior-(cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior); alquileo inferior-heteroanillo saturado que contiene oxígeno; cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo inferior; un heteroanillo saturado que contiene oxígeno; o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con alquilo inferior, alquileo inferior-arilo o -CO-alquileo inferior-O-alquilo inferior,

R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

(24) El compuesto o una sal del mismo según (23) anteriormente, en el que el heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente es piperidilo o piperazino.

(25) El compuesto o una sal del mismo según (24) anteriormente, en el que piperidilo o piperazino, cada uno de los cuales puede estar sustituido, formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

-OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

(26) El compuesto o una sal del mismo según (25) anteriormente, en el que piperidilo o piperazino, cada uno de los cuales puede estar sustituido, formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en:

-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y cicloalquilo; alquileo inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-alquilo inferior; y alquileo inferior-O-alquilo inferior.

(27) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R¹ es alquilo inferior,

R² es un grupo de fórmula (II),

R³ es alquileo inferior-(cicloalquilo), alquileo inferior-(cicloalquilo sustituido con dos átomos de halógeno), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con dos átomos de halógeno, un heteroanillo saturado que contiene oxígeno o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno sustituido con alquilo inferior,

R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, que pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en:

-OH; halógeno-alquilo inferior; -O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquilenio inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y cicloalquilo.

(28) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R¹ es alquilo inferior,

R² es un grupo de fórmula (II),

R³ es cicloalquilo o heteroanillo saturado que contiene oxígeno,

R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, que pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en:

-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y cicloalquilo; alquilenio inferior-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior.

(29) El compuesto o una sal del mismo según (27) anteriormente, en el que R³ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, difluorociclobutilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo sustituido con difluoro, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, piperidilo sustituido con metilo o pirrolidinilo sustituido con metilo.

(30) El compuesto o una sal del mismo según (28) anteriormente, en el que R³ es ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahydrofuran-3-ilo o tetrahydro-2H-piran-4-ilo.

(31) El compuesto o una sal del mismo, en el que

R¹ es alquilo inferior,

R² es un grupo de fórmula (II),

R³ es tetrahydro-2H-piran-4-ilo o ciclobutilo,

R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar piperidilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, que pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en:

-O-alquilo inferior que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-alquilo inferior; y alquilenio inferior-O-alquilo inferior.

Los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

7-metil-8-[(4-propoxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[(4-[(2S)-2-fluoropropil]oxi)piperidin-1-il)carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-

c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-[[4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(2,2-difluoro-3-metoxipropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-ciclobutil-8-[[4-(3S)-4-(4-metoxibutil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

y sales de los mismos.

En otra realización, los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

8-[[4-(etoxipiperidin-1-il)carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(etoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(4-etoxibutil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(etoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(ciclobutiloxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-[(2S)-2-fluoropropil]oxi]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-ciclobutil-8-[[4-(3S)-4-(3-metoxipropil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-[(ciclopropiloxi)metil]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-ciclopentil-8-[[4-(3S)-4-(3-metoxipropil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

y sales de los mismos.

En una realización adicional, los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

8-[[4-(metoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(3-etoxipropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-

ona,

1-ciclobutil-8-[[4-(3-etoxipropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

5 1-ciclobutil-8-[[4-(4-metoxibutil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(4-metoxibutil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

10 8-[[4-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-(ciclopropilmetil)-8-[[4-(4-metoxibutil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

15 1-ciclobutil-7-metil-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(2,2-difluoro-3-metoxipropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

20 8-[[4-(2-etoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-([4-[3-(trifluorometoxi)propil]piperazin-1-il]carbonil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

25 8-[[4-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

30 8-[[4-(3S)-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(3R)-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

35 8-[[4-(2S,5R)-4-(4-metoxibutil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

40 7-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

45 1-ciclopentil-8-[[4-(3S)-4-(4-metoxibutil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-(ciclopropilmetil)-8-[[4-(2S,5R)-4-(4-metoxibutil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

50 1-(ciclopropilmetil)-8-[[4-(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-(ciclobutilmetil)-8-[[4-(2S,5R)-4-(4-metoxibutil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

55 1-(ciclobutilmetil)-8-[[4-(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

60 8-[[4-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-(4,4-difluorociclohexil)-8-[[4-(3S)-4-(4-metoxibutil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

65 1-(ciclopropilmetil)-8-[[4-(3S)-4-(4-metoxibutil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

- 7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 5 8-[[4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 7-metil-8-[(4-propoxipiperidin-1-il)carbonil]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 10 8-[[4-(2-etoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 8-[[4-(ciclobutiloxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 15 7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 20 1-(4,4-difluorociclohexil)-8-[[[(3S)-4-(3-metoxipropil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 1-(ciclopropilmetil)-8-[[[(3S)-4-(3-metoxipropil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 25 1-(ciclobutilmetil)-8-[[[(3S)-4-(3-metoxipropil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 8-[[4-(4-etoxibutil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 30 8-[[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 7-metil-8-[[[(3S)-3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 35 1-(4,4-difluorociclohexil)-7-metil-8-[[[(3S)-3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 40 1-(ciclopropilmetil)-7-metil-8-[[[(3S)-3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 1-(ciclobutilmetil)-7-metil-8-[[[(3S)-3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 45 1-ciclopentil-7-metil-8-[[[(3S)-3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 7-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-8-({4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]piperidin-1-il}carbonil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 50 8-[[[(3S)-4-etil-3-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 8-[[4-(ciclopropiloxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 55 7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-({4-[3-(trifluorometoxi)propil]piperazin-1-il}carbonil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 60 1-ciclobutil-7-metil-8-[[[(3S)-3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 1-(ciclobutilmetil)-8-({[(3S)-4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
- 65

8-({4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]piperazin-1-il}carbonil)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]piperazin-1-il}carbonil)-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({(3S)-4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}carbonil)-1-(ciclopropilmetil)-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({4-(ciclopropiloxi)piperidin-1-il}carbonil)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({4-[3-(ciclopropiloxi)propil]piperazin-1-il}carbonil)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({4-[3-(ciclopropiloxi)propil]piperazin-1-il}carbonil)-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({4-[(ciclopropiloxi)metil]piperidin-1-il}carbonil)-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-({4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il}carbonil)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-8-[(3S)-4-(4-metoxibutil)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil)-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

y sales de los mismos.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá solo en una forma de isómero, aunque la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos, y de manera correspondiente puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Además, la presente invención incluye también un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares a través de solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y en Pharmaceutical Research and Development, Drug Design, Hirokawa Publishing Company (1990), vol. 7, 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Los ejemplos específicos de la misma incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido formico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio, de aluminio, y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, arginina, trometamina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

(Métodos de preparación)

El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo puede prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación puede ser eficaz sustituir el grupo funcional relevante con un grupo protector adecuado (un grupo que

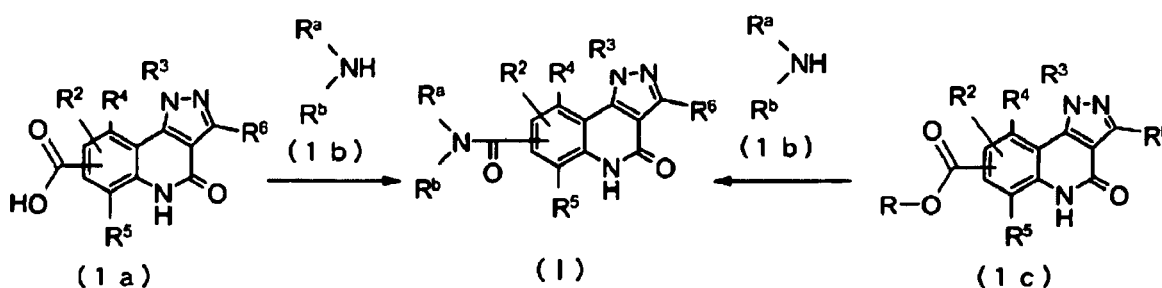
puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa de material de partida a producto intermedio, dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)" escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y estos sólo deben seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) puede producirse introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I) en la etapa de material de partida a producto intermedio, solo en el caso del grupo protector anteriormente mencionado. La reacción puede llevarse a cabo usando métodos conocidos para los expertos en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación ordinaria, y similares.

A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción puede llevarse a cabo también con referencia a las referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

(Procedimiento de producción 1)

[Fórmula química 12]



(en la que R^a, R^b, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan los mismos significados definidos anteriormente. R representa alquilo inferior. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento.)

El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse mediante la reacción de un compuesto (1a) con un compuesto (1b).

En esta reacción, se usan el compuesto (1a) y el compuesto (1b) en cantidades equivalentes, o con cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente desde -20°C hasta 120°C, habitualmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de fusión. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo o agua y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), difenilfosforilazida y cloruro de fosforilo, pero no se limitan a estos. Además, puede usarse también una resina de poliestireno con un agente de condensación soportado, por ejemplo, PS-carbodiimida (Biotage AB, Suecia). Puede ser preferible durante la reacción en algunos casos usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). Puede ser ventajoso en algunos casos para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina, y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares. Además, el uso de un reactor de microondas (Biotage AB) puede permitir el progreso suave de la reacción en algunos casos. Dependiendo del caso, puede usarse también una resina de poliestireno con isocianato soportado, por ejemplo, PS-isocianato (Biotage AB, Suecia) y similares para eliminar una cantidad en exceso de amina después de la finalización de la reacción, y puede usarse también una resina de poliestireno con una sal de amonio soportada, por ejemplo, MP-carbonato (Biotage AB, Suecia) y similares para eliminar una cantidad en exceso de los aditivos tras finalizar la reacción.

Además, puede usarse también un método en el que se convierte un ácido carboxílico (1a) en su derivado reactivo y luego reacciona con una amina (1b). Los ejemplos de los derivados reactivos del ácido carboxílico incluyen haluros

de ácido que pueden obtenerse mediante la reacción de un agente de halogenación tal como cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, y similares, anhídruos de ácido mixtos que pueden obtenerse mediante la reacción de cloroformiato de isobutilo o similares, ésteres activos obtenidos mediante la fusión con 1-hidroxibenzotriazol o similares, etc. La reacción del derivado reactivo y el compuesto (1b) puede llevarse a cabo en cualquier condición de

temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de -20°C a 60°C, en un disolvente que es inerte para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, y similares.

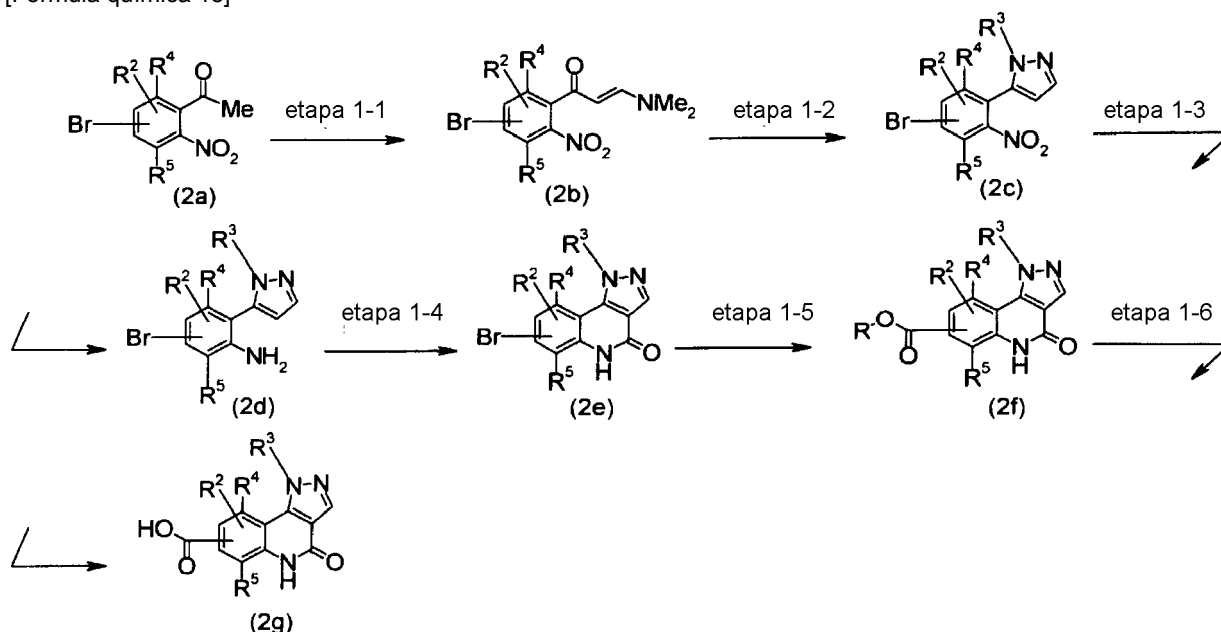
Además, puede usarse también un método en el que un reactivo de amida de aluminio obtenido haciendo reaccionar un éster (1c) con trimetilaluminio y se deja que la amina (1b) experimente una reacción.

Durante estas etapas, puede hacerse referencia a los métodos descritos en "Organic Functional Group Preparations", escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991, y "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)", editados por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen).

Además, algunos de los compuestos representados por la fórmula (I) pueden producirse también a partir del compuesto según la presente invención producido tal como se describió anteriormente mediante procedimientos de combinación de manera apropiada habitualmente usados por los expertos en la técnica, tales como métodos conocidos de alquilación, acilación, sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis, desprotección, halogenación, y similares (véase, por ejemplo, "Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, (2005) (Maruzen)). Además, un procedimiento que pueden usar habitualmente los expertos en la técnica puede usarse también para la preparación de productos intermedios.

(Síntesis de material de partida 1)

[Fórmula química 13]



La etapa representada por la etapa 1-1 es una reacción para obtener un compuesto (2b) mediante una reacción de un compuesto (2a) con (dimetoximetil)dimetilamina o una forma equivalente de la misma. En esta reacción, se usan el compuesto (2a) y (dimetoximetil)dimetilamina o una forma equivalente de la misma en cantidades equivalentes, o con cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de 20°C a 200°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción o sin disolvente. Como ejemplo de la forma equivalente usada en el presente documento, se conocen metoxibis(dimetilamino)metano, (bisetilsulfanilmetil)dimetilamina, percloruro de bis(dimetilamino)monometinio, dietilacetato de N,N-dimetilformamida, cloruro de 3-(dimetilamino)-2-azaprop-2-en-1-iliden-dimetilamonio, 2-aza-1,3-bis(dimetilamino)-3-metoxi-1-propeno, y similares. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, N-etilpirrolidona y una mezcla de los mismos.

Para una etapa de este tipo, puede hacerse referencia a los métodos descritos en Brederick, H. *et al.*, *Chemische Berichte*, 97, 3397 (1964), Ivanova, I.A. *et al.*, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical*

Science, 1965, 2143, Arnold, Z., Zemlicka, J., Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 25, 1302 (1960), Meerwein, H. *et al.*, Justus Liebigs Annalen der Chemie, 641, 1 (1961), Lin, Yang-i, Lang, Stanley, A., Journal of Organic Chemistry, 45(24), 4857 (1980), Cherif, Souheir El, Rene, Loic, Synthesis (1988)2, 138, Gupton, John T., Colon, Cesar *et al.*, Journal of Organic Chemistry, 45(22), 4522 (1980), Kantlehner, Willi, Hauber, Michael, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 103(12), 697 (1994), Gorobets, Nikolay Yu. *et al.*, Tetrahedron, 60(39), 8633 (2004), y similares.

La etapa 1-2 es una etapa para obtener un compuesto (2c) usando el compuesto (2b) y alquilhidrazina o una sal de la misma. Se agita la mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de 20°C a 120°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción. Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier condición de una condición ácida, una condición neutra y una condición básica. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, ácido acético, acetato de etilo, acetonitrilo, N-etilpirrolidona y una mezcla de los mismos. Aunque no siempre está claro, se generan isómeros de posición durante la síntesis en la reacción en algunos casos. Sin embargo, puede aislarse una mezcla de este tipo de los isómeros de posición mediante, por ejemplo, HPLC preparativa, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización, o similares. Para esta etapa, puede hacerse referencia a los métodos descritos en Tanaka, Akira *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 41(13), 2390 (1998), Hernandez, Susana *et al.*, Journal of Organic Chemistry, 75(2), 434 (2010), Adams, Nicholas D. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 53(10), 3973 (2010), Speake, Jason D. *et al.*, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 13(6), 1183 (2006), y similares.

La etapa representada por la etapa 1-3 es una etapa para obtener un compuesto (2d) mediante una reacción de reducción del compuesto (2c). En esta reacción, se agita el compuesto (2c) en presencia de un catalizador metálico, habitualmente durante de 1 hora a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción. Se usa de manera adecuada como metal, hierro, zinc, estaño, o similares. Esta reacción se lleva a cabo en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de 40°C a 100°C. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en una condición ácida, pero la reducción puede llevarse a cabo también en una condición neutra o básica en el caso de que se use polvo de zinc. Esta reacción puede llevarse a cabo también usando hidrazina monohidratada en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, en relación con el compuesto (2c). En esta reacción, se realiza la agitación en presencia de un catalizador de hierro tal como cloruro de carbono/hierro (III) activado, y similares, habitualmente durante de 0,5 horas a 5 días, en un disolvente inerte para la reacción. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, agua, ácido acético, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Para estas etapas, puede hacerse referencia a los métodos descritos en "Courses in Experimental Chemistry" (4ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen), y similares.

La etapa 1-4 es una etapa para obtener un compuesto (2e) mediante una reacción de ciclación del compuesto (2d) con 1,1'-carbonildiimidazol o trifosgeno. Se agita la mezcla de los mismos en presencia de una amina o una base, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de 80°C a 200°C, en un disolvente que es inerte para la reacción, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, más preferiblemente usando un reactor de microondas.

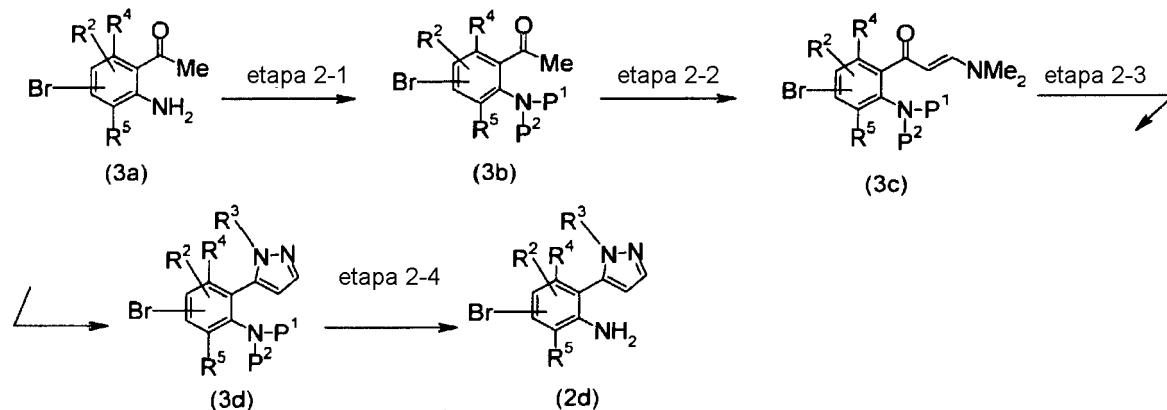
Además, esta reacción puede llevarse a cabo también en ausencia de una amina o una base. Los ejemplos de la amina o la base tal como se usa en el presente documento incluyen trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, imidazol, y similares. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, 1,2-diclorobenceno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, ácido acético, acetato de etilo, acetonitrilo, y la mezcla de los mismos. Para esta etapa, puede hacerse referencia al método descrito en J. Med. Chem., 34(9), 2671 (1991).

La etapa representada por la etapa 1-5 es una reacción para obtener un compuesto (2f) mediante una reacción del compuesto (2e) con monóxido de carbono y alcohol en presencia de un catalizador de paladio. Para esta etapa, puede hacerse referencia al método descrito en Nicolaou, K. C. *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 44, 4442 (2005), "Topics in Organometallic Chemistry, vol. 14, Palladium in Organic Synthesis (2005)".

La etapa representada por la etapa 1-6 es una reacción para obtener un compuesto (2g) mediante una reacción de hidrólisis del compuesto (2f). Por tanto, la reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo con referencia al método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)".

(Síntesis de material de partida 2)

[Fórmula química 14]

(en la que al menos uno de P^1 y P^2 representa un grupo protector).

La etapa representada por la etapa 2-1 es una reacción para obtener un compuesto (3b) mediante la introducción de un grupo protector en un grupo amino de un compuesto (3a). Puede usarse como grupo protector usado para la protección del grupo amino, carbamato, urea, amida, sulfonamida, o similares, y preferiblemente se usa acetilo, metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo. Esta reacción puede llevarse a cabo con referencia al método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)".

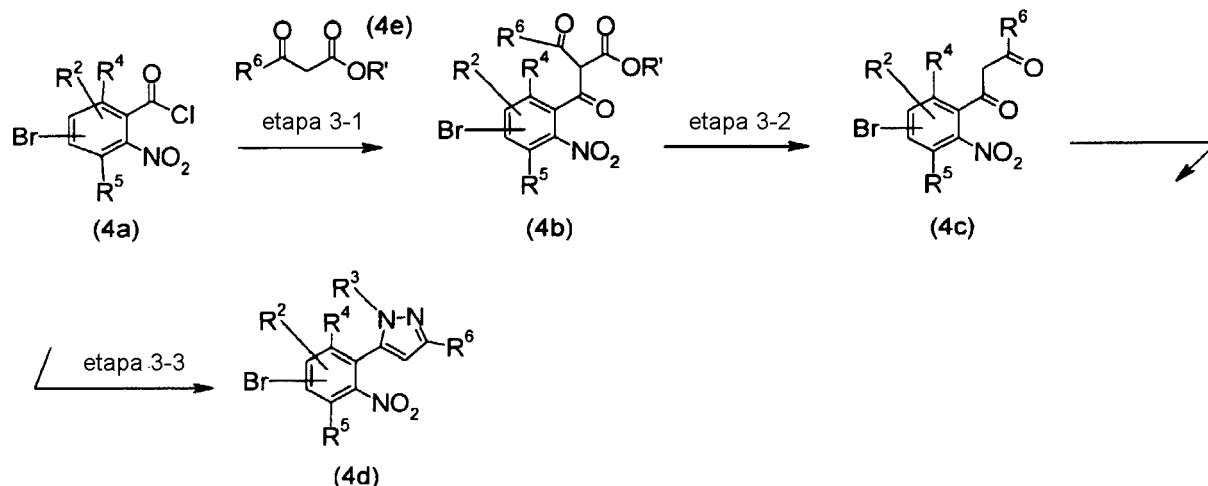
La etapa representada por la etapa 2-2 es una reacción para obtener un compuesto (3c) mediante una reacción del compuesto (3b) con (dimetoximetil)dimetilamina o una forma equivalente de la misma. Para esta etapa, puede incorporarse el método usado en la etapa 1-1 de (Síntesis de material de partida 1).

La etapa representada por la etapa 2-3 es una reacción para obtener un compuesto (3d) mediante una reacción de ciclización usando el compuesto (3c) y alquilhidrazina o una sal de la misma. Para esta etapa, puede incorporarse el método usado en la etapa 1-2 de (Síntesis de material de partida 1).

La etapa representada por la etapa 2-4 es una reacción para obtener un compuesto (2d) mediante una reacción de desprotección del grupo protector del compuesto (3d). Esta reacción puede llevarse a cabo con referencia al método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)".

(Síntesis de material de partida 3)

[Fórmula química 15]

(en la que R' representa alquilo inferior).

La etapa 3-1 es una etapa para obtener un compuesto (4b) mediante condensación de un compuesto (4a) con un compuesto (4e).

En esta reacción, se agitan el compuesto (4a) y el compuesto (4e) en presencia de un metal o una sal metálica, y una cantidad equivalente o una cantidad en exceso de una amina o una base, en un disolvente que es inerte para la reacción, habitualmente durante de 1 hora a 5 días, bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se lleva a cabo en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a de -20°C a temperatura ambiente. El metal o la sal metálica usado en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen magnesio, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de samario, y similares. La amina o la base usada en el presente documento no está limitada particularmente, pero los ejemplos de la misma incluyen trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, imidazol, piridina, 2,6-lutidina, quinolina, N,N-dimetilanilina, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y similares. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono, y la mezcla de los mismos. Para esta etapa, puede hacerse referencia a los métodos descritos en Arnould, J. C. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 35(14), 2631 (1992), Sato, Masayuki *et al.*, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 31(6) 1896 (1983).

La etapa 3-2 es una etapa para obtener un compuesto (4c) mediante la descarboxilación del compuesto (4b). En esta reacción, los compuestos se agitan usando un ácido en una cantidad que oscila entre una cantidad catalítica y una cantidad en exceso, habitualmente durante de 1 hora a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento. El ácido tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido D-canforsulfónico, ácido trifluoroacético, y similares. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está limitado particularmente, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, y similares, benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, acetonitrilo, agua, ácido acético, y una mezcla de los mismos. Además, puede obtenerse también un método para obtener el compuesto (4c) a partir del compuesto (4b) usando cloruro de sodio en dimetilsulfóxido. Tal etapa puede llevarse a cabo con referencia al método descrito en el documento WO2004/63197 A1, Cegne-Laage, Emmanuelle *et al.*, Chemistry-A European Journal, 10(6), 1445 (2004).

La etapa 3-3 es una etapa para obtener un compuesto (4d) mediante una reacción usando el compuesto (4c) con alquilhidrazina o una sal de la misma. Para esta etapa, puede incorporarse el método usado en la etapa 1-2 de (Síntesis de material de partida 1).

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse como sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse también llevando a cabo el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas habituales tales como extracción, cristalización fraccional, diversos tipos de cromatografía fraccional, y similares.

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o separarse mediante el uso de la diferencia en las propiedades físico químicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden obtenerse los isómeros ópticos por medio de un método general para diseñar la resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccional para inducir sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares, y otros), y además, pueden prepararse también los isómeros a partir de un material de partida ópticamente activo apropiado.

Se confirmó la actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) mediante las pruebas mostradas a continuación.

Ejemplo de prueba 1: Actividad inhibidora de PDE9

(1) Adquisición de PDE9

La PDE9 usada en el presente experimento se expresó/purificó mediante el método como en, por ejemplo, Guipponi *et al.*, y Fisher *et al.* (Fisher, D.A., *et al.*, J. Biol. Chem., 273: págs. 15559-15564 (1998), Guipponi, M., *et al.*, Hum. Genet., 103: págs. 386-392 (1998)).

(2) Evaluación de la actividad inhibidora de PDE9

Se midió la actividad inhibidora de PDE9 mediante el método siguiente. Es decir, a una disolución tampón que contenía ácido tris(hidroximetil)aminometano-clorhídrico (40 mM, pH 8,0), cloruro de magnesio (5 mM) y 2-mercaptoetanol (4 mM) se le añadieron GMPc (1 μ M) y 3 H-GMPc (0,33 μ Ci/ml) para dar una disolución tampón de sustrato.

Se añadieron al mismo una disolución de la sustancia de prueba y una disolución de enzima que se había ajustado a una concentración óptima para realizar una reacción a 30°C. Se detuvo la reacción enzimática mediante la adición de perlas para ensayo de proximidad de centelleo (SPA) (Perkin Elmer, EE.UU.) que contenían 3-isobutil-1-metilxantina 5 mM (IBMX). Para la actividad enzimática, se midió la cantidad de 5'-GMP, que es un producto de degradación de la reacción unido a las perlas para SPA, con un lector de microplacas TopCount (Hewlett Packard, EE.UU.).

Se calculó la tasa de inhibición tomando la radioactividad del control que no contenía sustancia de prueba como (A), tomando la radioactividad del blanco que no contenía enzima como (B), y tomando la radioactividad de la sustancia de prueba como (C), y usando la ecuación siguiente.

$$\text{tasa de inhibición} = 100 - \{(C)-(B)/(A)-(B)\} \times 100 (\%)$$

Además, se calculó el valor de CI_{50} como la concentración de compuesto que inhibe los resultados obtenidos en un 50% mediante un método de regresión logística.

(3) Otra evaluación de la actividad inhibidora de PDE

Para PDE1, se adquirió una enzima recombinante (BPS Bioscience Inc., EE.UU.). La PDE2 se expresó/purificó mediante el método de Yang *et al.* (Yang, Q., *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 205: págs. 1850-1858 (1994)), y la PDE4 se expresó/purificó mediante el método de Nemoz *et al.* (Nemoz, G., *et al.*, FEBS Lett., 384: págs. 97-102 (1996)). Se aislaron PDE3, PDE5 y PDE6 a partir de miocardio de conejo, próstata de conejo y retina de rata. Es decir, se seleccionaron los tejidos deseados de cada uno de los animales y se trocearon en una disolución tampón que contenía bis(2-hidroxietil)iminotris(hidroximetil)aminometano (20 mM), ditioneitol (5 mM), ácido glicoleterdiaminatetraacético (2 mM) y acetato de sodio (50 mM). Entonces, se rompieron las células usando un homogeneizador Poritoron. Se ultracentrifugaron cada uno de los homogeneizados de tejido (100.000xg, 4°C, 60 minutos), y entonces, se añadió el sobrenadante a una columna de Q-Sepharose. Se realizó la elución mediante el gradiente de concentración de una disolución tampón que contenía acetato de sodio de 0,05 a 1,2 M, cloruro de sodio (140 mM), cloruro de potasio (5 mM), glucosa (5 mM) y ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico (10 mM), mediante intercambio iónico para obtener una fracción como fuente de enzimas. Se identificaron los subtipos de PDE para cada una de las fracciones eluidas por sus propiedades enzimáticas y su susceptibilidad al inhibidor selectivo.

Para la actividad enzimática de PDE, se midió la degradabilidad para AMPc o GMPc mediante la cantidad de 5'-AMP o 5'-GMP, que es un producto de degradación de la reacción unido a perlas para SPA, mediante el método como en PDE9 anteriormente.

Para el compuesto de fórmula (I), se confirmó la acción de actividad inhibidora de PDE9 mediante el método de prueba anterior. En la tabla 1 se muestran las acciones de actividad inhibidora de PDE9 (valores de CI_{50} : nM) de algunos compuestos, en la que Ej. indica el número de ejemplo tal como se describe posteriormente (se aplicará lo mismo a continuación en el presente documento).

Ej.	Inhibición de PDE9 (nM)	Ej.	Inhibición de PDE9 (nM)	Ej.	Inhibición de PDE9 (nM)	Ej.	Inhibición de PDE9 (nM)
1	18	16	9,1	41	5,7	63	8,4
2	12	17	2,1	49	3,9	66	4,3
6	7,6	22	2,2	50	7,5	70	17
12	8,6	23	0,4	53	3,9	74	12
13	85	28	9,1	55	15	79	23
14	81	40	8,9	56	4,4	84	9,3
86	3,3	150	8,0	186	3,8	210	1,3
87	12	152	53	187	8,4	211	1,2
92	6,1	154	32	188	14	212	2,4
94	1,7	161	31	189	6,9	213	11
95	14	162	7,0	190	7,5	214	16
103	13	166	10	191	9,5	217	4,4
107	15	168	4,3	192	11	218	17
109	5,8	169	2,5	193	5,7	219	15
119	8,9	173	6,3	195	4,4	220	16

123	18	176	8,4	198	3,2	221	24
127	5,0	177	9,7	199	4,7	283	5,9
128	5,2	178	4,4	200	9,0	427	20
129	1,1	179	6,8	201	6,6	624	10
133	8,3	181	4,4	202	3,7	640	3,3
139	3,0	182	5,5	203	2,8	648	2,0
145	8,3	183	3,5	204	6,2	655	4,7
146	5,2	184	4,7	207	1,7	660	28
148	5,1	185	19	208	1,7	668	9,8

Además, se confirmó que una mayoría de los compuestos de ejemplo incluidos en el compuesto de fórmula (I), en particular, “el compuesto, en el que R^2 es un grupo de fórmula (II), y R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido” tienen una actividad inhibidora de PDE9 selectiva. La actividad inhibidora de PDE9 selectiva se refiere a una actividad inhibidora más potente que la actividad inhibidora particularmente sobre PDE1, PDE3 y PDE6, es decir, por ejemplo, un caso en el que el valor de Cl_{50} (nM) es 1/10 o inferior, en comparación con cualquiera de PDE1, PDE3 y PDE6, preferiblemente un caso en el que el valor de Cl_{50} (nM) es 1/50 o inferior, en comparación con 1, 2 o con todas de PDE1, PDE3 y PDE6, y más preferiblemente un caso en el que el valor de Cl_{50} (nM) es 1/100 o inferior, en comparación con 1, 2 o todas de PDE1, PDE3 y PDE6.

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la actividad inhibidora de PDE9 en células

Se introdujo de manera transitoria un gen CRE-luc en el que un gen de luciferasa (luc) estaba ligado al gen de PDE9 y el gen del elemento de respuesta a AMP cíclico (CRE), en la célula HEK293 para preparar una célula que expresaba conjuntamente PDE9 y CRE-luc. Al día siguiente, se añadieron una disolución de IBMX 0,5 mM y una de la sustancia de prueba a las células y se cultivaron a 37°C durante 6 horas, y entonces se retiró el sobrenadante de cultivo. Se añadió disolución de tampón fosfato que contenía Triton X-100 al 0,2% a lo anterior para romper las células. Se evaluó la actividad inhibidora de PDE9 en la célula añadiendo un líquido de sustrato de luciferina a la disolución celular obtenida rompiendo las células y midiendo la actividad luciferasa en un lector de placas de fluorescencia/luminiscencia.

Como resultado, se confirmó que hay algunos compuestos que presentan la actividad eficaz entre los compuestos de fórmula (I).

Ejemplo de prueba 3: Acción en el modelo de medición simultánea para respuestas de contracción de vejiga/relajación de uretra de rata

Se llevó a cabo la medición simultánea de las respuestas de contracción de la vejiga y relajación de la uretra usando una rata, con una modificación parcial de un método descrito en Wibberley *et al.* (Wibberley, A., *et al.*, A. J. Pharmacol., 136: págs. 399-414 (2002)). Es decir, se anestesió una rata Sprague-Dawley (SD) hembra (Charles River Laboratories Japón, Inc.) con uretano, y se expuso la vejiga mediante una incisión en la línea media en la parte inferior del abdomen. Se insertó una cánula de doble luz (una cánula que tiene una estructura dual mediante PE190 y PE50) desde el vértice vesical en la vejiga, y se fijaron el vértice vesical y la cánula mediante suturas en un punto en el que la punta alcanzó la parte proximal de la uretra. Mientras se infundía solución salina fisiológica en la uretra a través de la cánula externa, se midió la presión interna uretral mediante un transductor de presión a través de la cánula interna con una solución salina infundida al interior de la uretra a través de la cánula externa. Por otra parte, se insertó una única cánula (PE50) en la vejiga desde el vértice vesical y se colocó ahí. Se midió la presión interna de la vejiga a través de esta cánula. Tras haber transcurrido un periodo de estabilización posoperatorio, se infundió solución salina fisiológica al interior de la vejiga a través de la cánula del vértice vesical para provocar una reacción de contracción de la vejiga, y provocar por tanto una respuesta de relajación de la uretra que acompaña al reflejo de contracción de la vejiga. Se administró la sustancia de prueba por vía intravenosa o por vía intraduodenal.

Como resultado, se confirmó que hay algunos compuestos que presentan la actividad eficaz entre los compuestos de fórmula (I). Para algunos de los compuestos de fórmula (I), se muestra la razón con el aumento del tiempo de relajación de la uretra durante la micción a 1 mg/kg (aumento con relación al grupo de administración de disolvente (frente al vehículo) (%)) en la tabla 2.

[Tabla 2]

Ej.	Razón con el aumento del tiempo de relajación de la uretra durante la micción (frente al vehículo) (%)
22	142
23	168
40	138
41	159

53	145
55	166
56	158
79	139
84	154
95	166
109	158
128	136

Ejemplo de prueba 4: Acción en el modelo de disfunción de la micción inducida por fármacos en rata

Se anestesió una rata SD macho (Japan SLC, Inc.) con isoflurano para colocar una cánula en la vejiga y la vena yugular y se despertó más tarde en una jaula Ballman. Después de un periodo de estabilización posoperatorio, se infundió solución salina fisiológica en la vejiga para provocar la micción. Se detuvo la infusión de la solución salina fisiológica inmediatamente después de la micción, y se midió la cantidad de orina evacuada usando una balanza de plato colocada bajo una jaula Ballman. Después de completarse la micción, se recogió la orina residual por gravedad a través de una cánula colocada en la vejiga, y se midió el peso. Además, se midió la presión interna de la vejiga mediante un transductor de presión a través de la cánula de la vejiga. Se provocó disfunción de la micción mediante la administración intravenosa de un agente o una combinación de un agente anticolinérgico, un agonista del receptor $\alpha 1$ y un inhibidor de la producción de NO, y se observó la dinámica de la micción después de la administración del fármaco. Se administró la sustancia de prueba por vía intravenosa, por vía oral o por vía gástrica.

Como resultado, se confirmó que hay algunos compuestos que presentan la actividad eficaz entre los compuestos de fórmula (I).

Como resultado de la prueba anterior, se confirmó que algunos de los compuestos de fórmula (I) tienen una acción inhibidora de PDE9 y se confirmó que algunos de los compuestos de fórmula (I) también tienen una acción de relajación de la uretra durante la micción en los modelos animales. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la degradación de GMPc por PDE9, por ejemplo, enfermedades tales como disfunción del almacenamiento, disfunción de la micción, enfermedades de la vejiga/uretra, en otra realización, vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, y síntomas de las vías urinarias inferiores derivados de las mismas, e hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos uretrales y síntomas de las vías urinarias inferiores que los acompañan, y similares, y en una realización adicional, vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, vejiga neurogénica, hipoactividad del detrusor, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nicturia, incontinencia, hiperplasia prostática benigna, síntomas de las vías urinarias inferiores, disfunción de la micción que acompaña a un fallo en la relajación de la uretra o disinergia del detrusor - esfínter uretral externo, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos uretrales, y similares.

Además, algunos compuestos, en los que R^2 es un grupo de fórmula (II), R^4 a R^6 son hidrógeno, R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, entre los compuestos de fórmula (I), tienen una actividad inhibidora selectiva de PDE9 y como resultado, pueden evitarse los efectos secundarios derivados de la acción de otros subtipos de PDE, por medio de lo cual los compuestos pueden ser agentes terapéuticos excelentes que tienen una mayor seguridad. Por ejemplo pueden evitarse el riesgo cardiovascular derivado de la acción inhibidora de PDE3 o el riesgo de ceguera derivado de la acción inhibidora de PDE6 (A. M. Laties Drug Safety 2009; 32, 1-18/J. B. Shipley *et al.*, Am. J. Med. Sci., 1996; 311, 286-291/T. M. Vinogradova *et al.*, Circ. Res., 2008; 102, 761-769).

Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, portadores para preparación farmacéutica, y similares según los métodos usados habitualmente.

Puede lograrse la administración o bien mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones y similares, o bien inyecciones de administración parenteral, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, y similares, supositorios, disoluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhaladores y similares.

La composición sólida para su uso en la administración oral según la presente invención se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En composiciones sólidas de este tipo, uno o dos o más principios activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador o un agente que ayuda a la disolución. Si es necesario, pueden recubrirse los comprimidos o las píldoras con azúcar o una película de una

sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también contiene diluyentes inertes generalmente usados, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener también agentes auxiliares, tales como un agente que ayuda a la solubilidad, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, aromas, fragancias y antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen preparaciones, suspensiones y emulsiones estériles de disolución acuosa o no acuosa. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos de los disolventes no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbate 80 (Farmacopea Japonesa), y similares. Una composición de este tipo puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente que ayuda a la solubilidad. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, combinando con un bactericida, o irradiación. Además, pueden usarse también mediante la preparación de una composición sólida estéril, y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, apósitos, cremas, gelatinas, parches, espráis, lociones, gotas oculares, pomadas oculares, y similares. Los agentes contienen bases de pomadas, bases para loción, preparaciones, suspensiones, emulsiones líquidas acuosas o no acuosas generalmente usadas, y similares.

Como agentes transmucosos tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, pueden añadirse apropiadamente a lo anterior un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante o similares. Para su administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una disolución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizador conocido convencionalmente, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para un uso de administración única o múltiple y puede usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador en forma de aerosol presurizado que usa un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas apropiado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares, u otras formas.

En la administración oral, la dosis diaria es generalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente desde 0,1 hasta 30 mg/kg, y más preferiblemente desde 0,1 hasta 10 mg/kg, de peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente desde aproximadamente 0,0001 hasta 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucoso se administra en una dosis de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta al caso individual teniendo en consideración los síntomas, la edad y el sexo, y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01 al 100% en peso, y en una determinada realización, del 0,01 al 50% en peso de uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir enfermedades para las que se considera que el compuesto de fórmula (I) es eficaz. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o por separado y de manera continua, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a administrarse conjuntamente pueden ser una combinación, o pueden prepararse individualmente.

Ejemplos

Ha de entenderse que los compuestos de la presente invención son aquellos definidos por la reivindicación 1. Todos los demás compuestos se incluyen para fines de referencia. Por ejemplo, en las tablas 35 a 104 los compuestos siguientes se incluyen para fines de referencia: 1, 11, 12-16, 18-20, 23, 25, 26, 29, 36, 37, 74, 87, 118-120, 145, 151, 244-251, 253, 263-265, 282-332, 351-369, 382-385, 389, 408, 451-454 y 472. En las tablas 143 a 146 los compuestos siguientes se incluyen para fines de referencia: 1-40.

A continuación en el presente documento, se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) y otros compuestos de referencia. Además, cada uno de los procedimientos de producción para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos de preparación.

Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los ejemplos específicos tal se indica a continuación, sino que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que resultan evidentes a un experto en la técnica.

Además, para las reacciones de formación de sal que son evidentes para un experto en la técnica, hay casos de adición u omisión a o de los métodos de preparación específicos de los ejemplos, o los ejemplos de preparación. Además, hay casos en los que las temperaturas de reacción varían dentro de un intervalo evidente para un experto en la técnica, considerando la producción de la velocidad de reacción del compuesto, la producción de subproductos, y similares.

Pueden usarse las abreviaturas siguientes en algunos casos en los ejemplos, ejemplos de preparación y en las tablas a continuación: terc-: terciario, Pr: ejemplo de preparación n.º, Ex: ejemplo n.º, N.º: compuesto n.º, Estructura: fórmula estructural, Sint.: Método de preparación (el número muestra que el compuesto de ejemplo se preparó de la misma manera que un compuesto que tiene su número como el del ejemplo n.º), Datos: datos físicoquímicos, ESI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa $(M-H)^-$ a menos que se especifique lo contrario), EI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización EI, que representa $(M)^+$ a menos que se especifique lo contrario), FAB+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización FAB, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), FAB-: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización FAB, que representa $(M-H)^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización APCI, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización APCI y ESI realizadas simultáneamente, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI-: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización APCI y ESI realizadas simultáneamente, que representa $(M-H)^-$ a menos que se especifique lo contrario), pf.: punto de fusión, dec.: descomposición, RMN: δ (ppm) de pico en ^1H -RMN, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), q: cuartete (espectro) y a: línea ancha (espectro) (ejemplo: s a). Además, HCl en la fórmula estructural representa clorhidrato (el número como prefijo a HCl representa una razón molar). Además, [M] de la concentración representa [mol/l]. Un caso en el que haya una descripción de "quiral" en la fórmula estructural indica que el compuesto de ejemplo es una forma ópticamente activa, pero hay algunos casos en los que no se determina la estereoquímica. Un caso en el que no hay descripción de "quiral" en la fórmula estructural indica que el compuesto de ejemplo es una mezcla de isómeros geométricos o un racemato. Por consiguiente, un caso en el que hay una descripción de estereoquímica pero no hay descripción de "quiral" indica una mezcla racémica de diastereómeros que tienen configuraciones relativas, y un caso en el que no hay ni una descripción de estereoquímica ni una descripción de "quiral" indica una mezcla de isómeros geométricos, o una mezcla de isómeros ópticos.

Ejemplo de preparación 1

A una mezcla líquida de 980 mg de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol en 9,8 ml de tetrahidrofurano, 19,6 ml de etanol, y 2,9 ml de agua se añadió 102 mg de cloruro de amonio, seguido por calentamiento a 70°C. 1,03 g de hierro reducido se añadió a lo anterior, seguido por calentamiento a reflujo durante 4 horas, y enfriado hasta temperatura ambiente. Se separó el material insoluble por filtración en celite, se concentró el filtrado, y una mezcla líquida de cloroformo / agua se añadió a lo anterior. Se separó la capa acuosa, y entonces se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 815 mg de 5-bromo-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)anilina.

Ejemplo de preparación 2

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 1,15 g de (2E)-1-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona en 9,2 ml de ácido acético se añadió 1,05 g de clorhidrato de ciclopentilhidrazina, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 60 horas. Se vertió el líquido de reacción en una mezcla líquida de agua/acetato de etilo, seguido del ajuste a pH 10 con una disolución de hidróxido de sodio acuoso 6 M. Se separó la capa acuosa, y entonces se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y entonces se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 940 mg de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol.

Ejemplo de preparación 3

A una disolución de 100 mg de 5-bromo-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)anilina en 2,5 ml de N-metilpirrolidona se añadió 105 mg de CDI, seguido por agitación a 150°C durante 2 horas usando un reactor por microondas, y enfriado hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con acetato de etilo, y entonces se secó bajo presión reducida para obtener 73 mg de 7-bromo-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona.

Ejemplo de preparación 4

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3,62 g de 1-(4-bromo-2-nitrofenil)etanona y 5,3 g de (dimetoximetil) dimetilamina se agitó a 90°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se recogió el sólido precipitado por filtración. Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter y se secó bajo presión reducida para obtener 3,93 g de (2E)-1-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona.

Ejemplo de preparación 5

10 A una disolución de 735 mg de 7-bromo-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona en 6 ml de dimetilsulfóxido se añadieron de forma secuencial 49 mg de acetato de paladio, 91 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 0,62 ml de trietilamina, y 3 ml de metanol, y se sustituyó la atmósfera en el contenedor de la reacción con monóxido de carbono. Se agitó la mezcla a 70°C durante 7 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces se vertió en una mezcla líquida de agua y acetato de etilo. Se separó la capa acuosa, se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido y salmuera saturada, y entonces se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 551 mg de 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-carboxilato de metilo.

Ejemplo de preparación 6

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 6,95 g de 1-(2-amino-5-bromo-4-metilfenil)etanona y 8,5 ml de trietilamina en 104 ml de tetrahidrofurano se añadió lentamente 3,25 ml de cloruro de acetilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió el líquido de reacción en una mezcla líquida de agua/acetato de etilo, seguido por agitación durante 30 minutos y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 6 M, y se separó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y entonces se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 6,33 g de N-(2-acetil-4-bromo-5-metilfenil)acetamida.

Ejemplo de preparación 7

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 6,33 g de N-(2-acetil-4-bromo-5-metilfenil)acetamida a una mezcla líquida de 3,3 g de (dimetoximetil)dimetilamina y 19 ml de tolueno, seguido por agitación a 120°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se concentró la disolución, y se añadió diisopropil éter a lo anterior y se trituró. Se recogió el polvo por filtración, se lavó con diisopropil éter, y entonces se secó bajo presión reducida para obtener 6,92 g de N-{4-bromo-2-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metilfenil} acetamida.

Ejemplo de preparación 8

40 A una disolución de 3,37 g de clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina en 120 ml de etanol se añadió 3,82 g de carbonato de potasio en polvo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A una mezcla se añadió 6 g de N-{4-bromo-2-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-5-metilfenil}acetamida, seguido por agitación a 80°C durante 16 horas y enfriado hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en una mezcla líquida de agua/acetato de etilo, y se separó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 3,96 g de N-{4-bromo-5-metil-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil} acetamida.

Ejemplo de preparación 9

50 Se suspendieron 3,96 g de N-{4-bromo-5-metil-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}acetamida en 18 ml de ácido clorhídrico 12 M, seguido por agitación a 120°C durante 40 minutos. Se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente, entonces se vertió en una mezcla líquida de disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa/acetato de etilo, y se ajustó a pH 10 con una disolución de hidróxido de sodio acuoso 6 M. Se separó la capa acuosa, y entonces se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y entonces se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/ acetato de etilo) para obtener 3,36 g de 4-bromo-5-metil-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]anilina.

Ejemplo de preparación 10

65 A una mezcla de 2,63 g de 7-metil-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxilato de metilo en 52 ml de metanol se añadió 10,2 ml de una disolución de hidróxido de sodio acuoso 3 M, seguido por agitación a 60°C durante 20 horas. Se filtró el material insoluble, y el filtrado se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado, y se agitó durante 1 hora tal como estaba. Se recogió el polvo precipitado por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 2,49 g de ácido 7-metil-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-

pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxílico como un polvo.

Ejemplo de preparación 11

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 1,0 g de 1-(4-bromo-2-nitrofenil)butano-1,3-diona en 10 ml de ácido acético se añadieron 501 mg de clorhidrato de ciclopentilhidrazina, seguido por agitación a 100°C durante 1 hora y 30 minutos. Se concentró el líquido de reacción, y se añadió al residuo obtenido acetato de etilo. Se lavó la disolución con disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y entonces se purificó el residuo por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 770 mg de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-ciclopentil-3-metil-1H-pirazol.

Ejemplo de preparación 12

- 15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 4,95 g de 2-(4-bromo-2-nitrobenzoil)-3-oxobutanoato de terc-butilo en 30 ml de diclorometano se añadieron 20 ml de ácido trifluoroacético bajo enfriado en hielo. Se templó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas, y entonces se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se añadió al residuo acetato de etilo, y se lavó la disolución con disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente
- 20 bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 2,7 g de 1-(4-bromo-2-nitrofenil)butano-1,3-diona.

Ejemplo de preparación 13

- 25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 2,28 g de cloruro de magnesio en 50 ml de tetrahidrofurano se añadieron 3,80 g de 3-oxobutanoato de terc-butilo a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a -8°C, y se añadieron 3,9 ml de piridina a lo anterior, seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos, templando hasta temperatura ambiente, y agitando de manera adicional durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a -8°C, y se añadió una disolución de 5,3 g de cloruro de 4-bromo-2-nitrobenzoilo en 20 ml de tetrahidrofurano a lo anterior, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora, templando hasta temperatura ambiente, y agitando de manera adicional durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla en una mezcla líquida de agua y acetato de etilo, y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. Se separó la capa acuosa, y entonces se lavó la capa orgánica con disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener 4,95 g de 2-(4-bromo-2-nitrobenzoil)-3-oxobutanoato de terc-butilo.
- 30
- 35

Ejemplo de preparación 14

- 40 A una mezcla de 1,60 g de 1-(bencilpirrolidin-3-il)-8-bromo-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona en 80 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 1,27 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), 2,04 ml de trietilamina, y 3 ml de metanol. La atmósfera en el contenedor de la reacción se sustituyó con monóxido de carbono, seguido por agitación a 70°C durante 10 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y entonces se añadió agua a lo anterior, seguido por extracción con cloroformo/metanol. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y el sólido obtenido se calentó y se lavó con acetato de etilo, y entonces se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se recogió el sólido por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 1,33 g de 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-7-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxilato de metilo.
- 45

Ejemplo de preparación 15

- 50 Se añadieron 4,3 g de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 66 mg de 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, y 45 mg de acetato de paladio a 50 ml de butilvinil éter, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, y agitación a 75°C durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 4,4 g de 4-[(viniloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.
- 55

Ejemplo de preparación 16

- 60 Se añadieron a una mezcla de 3,23 g de 4-bromo-2-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-(trifluorometil)anilina en 32 ml de N-metilpirrolidona 2,6 ml de DIPEA y 1,8 g de CDI, seguido por agitación a 150°C durante 1,5 horas. Después de enfriar en hielo, se añadieron diisopropil éter/acetato de etilo (4/1) y hielo a lo anterior, seguido por agitación. Se recogió el sólido precipitado por filtración, y se lavó con agua y diisopropil éter/acetato de etilo (4/1). El sólido obtenido se calentó y se lavó con diisopropil éter/acetato de etilo (4/1), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se recogió el sólido por filtración, se lavó con dietil éter, y entonces se secó bajo presión reducida para obtener 2,95 g de 8-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona.
- 65

Ejemplo de preparación 17

5 A una mezcla de 11,6 g de 1-[2-amino-4-(trifluorometil)fenil]etanona, 60 ml de acetonitrilo, y 230 ml de dietil éter se añadieron 2,85 g de Amberlyst (marca registrada) 15, y 10,1 g de N-bromosuccinimida se añadió en porciones a lo anterior tres veces en un baño de hielo. Después de agitar durante 30 minutos en un baño de hielo, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el material insoluble y se lavó con acetato de etilo. Se separó el filtrado por la adición de agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una disolución al 10% de tiosulfato de sodio acuoso y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 10,36 g de 1-[2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil) fenil]etanona.

Ejemplo de preparación 18

15 A una mezcla de 6,0 g de diclorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina en 175 ml de N-metilpirrolidona se añadieron 11 ml de DIPEA, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 8,86 g de N-{4-bromo-2-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-5-(trifluorometil)fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida, seguido por agitación a 110°C durante 1 hora. Al líquido de reacción se añadió agua, seguido por extracción con acetato de isopropilo, y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol). Se trituró la sustancia oleosa obtenida con dietil éter/n-hexano para obtener 4,19 g de N-{4-bromo-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-5-(trifluorometil)fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida.

Ejemplo de preparación 19

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 330 mg de (3S)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo en 3,5 ml de DMF se añadieron 75,4 mg de hidruro de sodio (incluyendo aceite mineral al 40%) bajo enfriado en hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. A la mezcla se añadieron 0,27 ml de 2-bromoetil metil éter, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla se añadieron 75,4 mg de hidruro de sodio (incluyendo 40% aceite mineral) y 0,6 ml de 2-bromoetil metil éter, seguido por agitación adicional durante 8 horas. Se vertió la mezcla en una mezcla líquida de agua y acetato de etilo, y se separó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 330 mg de (3S)-4-(2-metoxietil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de preparación 20

40 Se agitó una mezcla de 3 g de p-toluenosulfonato de 4-etoxibutilo, 2,65 g de (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo, 3,07 ml de trietilamina, y 30 ml de acetonitrilo a 90°C durante 3 horas. Se vertió el líquido de reacción en disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 3,1 g de (3R)-4-(4-etoxibutil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de preparación 21

45 Se añadió a una disolución de 420 mg de 4-[3-(piridin-3-il)propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en 6 ml de metanol 2 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno - dioxano 4 M, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener 395 mg de triclóhidrato de 1-[3-(piridin-3-il)propil]piperazina.

Ejemplo de preparación 22

55 A una disolución de 2,0 g de 4-[(ciclopropiloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 20 ml de diclorometano se añadieron 3,0 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el líquido de reacción bajo presión reducida, y al residuo se añadieron disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, entonces se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (cloroformo/metanol) para obtener 756 mg de 4-[(ciclopropiloxi)metil]piperidina.

Ejemplo de preparación 23

65 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 693 mg de hidruro de litio aluminio y 30 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota una disolución de 1,0 g de 1-(piperidin-1-il)ciclobutanocarbonitrilo en 18 ml de tetrahidrofurano bajo enfriado en hielo. Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Bajo enfriado en

hielo, se añadieron 1,5 ml de agua y 1,5 ml de una disolución de hidróxido de sodio acuoso al 15% gota a gota a lo anterior. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se filtró el líquido de reacción. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 932 mg de 1-[1-(piperidin-1-il)ciclobutil]metanamina.

Ejemplo de preparación 24

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 1,5 g de 4-[3-(piridin-3-il)propanoil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en 25 ml de tetrahidrofurano se añadieron 7 ml de una disolución 1 M borano/tetrahidrofurano bajo enfriado en hielo. Se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron 10 ml de metanol a lo anterior, seguido por calentamiento adicional a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla bajo presión reducida, y se añadió un líquido mezcla de disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa y acetato de etilo a lo anterior. Se separó la capa acuosa, y entonces se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 1,43 g de 4-[3-(piridin-3-il)propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de preparación 25

A 3,9 g de (4,4-difluorociclohexil)metanol se añadieron 40 ml de tolueno. Se añadieron 10,2 g de trifenilfosfina a lo anterior a temperatura ambiente, seguido por agitación durante un tiempo. Se enfrió la mezcla en hielo, y se añadieron 7,2 g de azodicarboxilato de di-terc-butilo en porciones a lo anterior mientras que se mantenía la temperatura interna a aproximadamente 10 a 15°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 10,7 g de 1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo.

Ejemplo de preparación 26

Se agitó una disolución de 1,5 g de 4-hidroxipiridina, 7,6 g de cianometilenotributilfosforano, y 1,4 g de (2S)-2-fluoro-1-propanol en 20 ml de tolueno a 105°C durante la noche. Al residuo se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y se separó la capa acuosa. Se ajustó la capa acuosa a pH 11 por la adición de una disolución 1 M de hidróxido de sodio acuoso, y se separó la capa orgánica por la adición de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 2,2 g de 4-[(2S)-2-fluoropropil]oxi]piridina.

Ejemplo de preparación 27

A una mezcla de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol en 35 ml de tetrahidrofurano se añadieron 18,2 g de trifenilfosfina, y una disolución de 13,2 g de azodicarboxilato de di-terc-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a lo anterior bajo enfriado en hielo, seguido por agitación durante 1 hora, y agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 40 ml de un ácido clorhídrico 6 M, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al líquido de reacción se añadieron 40 ml de agua, se evaporó el tetrahidrofurano bajo presión reducida, y entonces se añadieron 20 ml de diclorometano a lo anterior para llevar a cabo la separación líquida. A la capa acuosa obtenida se añadieron 20 ml de diclorometano para llevar a cabo la separación líquida dos veces, y se separó la capa acuosa. Se evaporó el agua de la capa acuosa bajo presión reducida, y entonces se coevaporó con isopropanol. Se recogió el sólido obtenido por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 7,92 g de diclorhidrato de (3S)-3-hidrazino-1-metilpirrolidina.

Ejemplo de preparación 28

A una disolución de 357 mg de 2,2-difluoro-3-metoxipropionato de metilo en 7 ml de tetrahidrofurano se añadieron 2,7 ml de una disolución 1 M de hidróxido de sodio acuoso, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se acidificó el líquido de reacción por la adición de 3,0 ml de ácido clorhídrico 1 M y entonces se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el disolvente bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 7 ml de 1,2-dicloroetano y 25 µl de DMF, y 219 µl de cloruro de oxalilo se añadieron a lo anterior bajo enfriado en hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se enfrió el líquido de reacción en hielo, y se añadieron 1,9 ml de trietilamina y 560 mg de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo a lo anterior, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron cloroformo y agua, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la mezcla con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 500 mg de 4-(2,2-difluoro-

3-metoxipropanoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de preparación 29

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 63 ml de dietilzinc (disolución de hexano 1,0 M) a 92 ml de 1,2-dicloroetano a -40°C, y de manera subsiguiente una disolución de 2,5 g de 4-[(viniloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 134 ml de 1,2-dicloroetano se añadió a lo anterior, seguido por agitación a -40°C durante 30 minutos. Se añadieron 7,5 ml de cloriodometano a lo anterior, seguido por agitación durante 4 horas mientras que se eleva la temperatura desde -40°C hasta -15°C. A la mezcla de reacción se añadió en porciones una disolución saturada
10 acuosa de cloruro de amonio, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 2,0 g de 4-[(ciclopropiloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15 Ejemplo de preparación 30

Se añadieron 2,2 g de 4-[[[(2S)-2-fluoropropil]oxi]piridina a una disolución de 22 ml de ácido acético en 22 ml de metanol, y 500 mg de paladio al 10% sobre carbono (tipo húmedo) se añadieron a lo anterior bajo una atmósfera de argón. Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno de
20 3 atm. Se filtró el líquido de reacción a través de celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (cloroformo/metanol) para obtener 988 mg de 4-[[[(2S)-2-fluoropropil]oxi]piperidina.

Ejemplo de preparación 31

25 A una mezcla de 500 mg de 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina, 580 mg de (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo, 506 mg de terc-butoxido de sodio, y 61 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en tolueno se añadieron 48 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), seguido por agitación a 110°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió el líquido de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente
30 bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 780 mg de (3R)-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de preparación 32

35 A una mezcla de 500 mg de 3-(ciclopropiloxi)propanol en 5 ml de diclorometano se añadieron 1,2 ml de trietilamina y 1,3 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico bajo enfriado en hielo, seguido por agitación durante 4 horas. Se diluyó el líquido de reacción con cloroformo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se concentró bajo
40 presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener 522 mg de p-toluenosulfonato de 3-(ciclopropiloxi)propilo.

Ejemplo de preparación 33

45 A una disolución de 12,8 g de 1-[2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etanona de 190 ml de diclorometano se añadieron 8,82 ml de trietilamina, y una disolución de 7,66 ml de anhídrido trifluoroacético en 5 ml de diclorometano se añadió gota a gota a lo anterior durante 10 minutos bajo enfriado en hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. Además, se añadieron 2,65 ml de trietilamina en 2,3 ml de anhídrido trifluoroacético gota a gota a lo anterior bajo enfriado en hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. Al líquido de reacción se añadió agua,
50 seguido por extracción con cloroformo, y se lavó la capa orgánica con disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa /hielo (1/1) y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el material insoluble por filtración, y entonces se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener 18 g de N-[2-acetil-4-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida.

55 De la misma manera que en el método del ejemplo de preparación 1, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 1-1 a 1-2 ; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 2, se preparó el compuesto del ejemplo de preparación 2-1; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 3, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 3-1 a 3-13; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 5, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 5-1 a 5-19; de la misma
60 manera que el método del ejemplo de preparación 6, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 6-1 a 6-2; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 7, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 7-1 a 7-3; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 8, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 8-1 a 8-18; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 9, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 9-1 a 9-17; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 10, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 10-1 a 10-21;
65 de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 14, se prepararon los compuestos de los ejemplos

de preparación 14-1 a 14-2; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 16, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 16-1 a 16-8; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 17, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 17-1 a 17-2; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 19, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 19-1 a 19-16; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 20, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 20-1 a 20-3; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 21, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 21-1 a 21-39; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 24, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 24-1 a 24-2; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 25, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 25-1 a 25-4; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 26, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 26-1 a 26-2; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 28, se preparó el compuesto del ejemplo de preparación 28-1; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 30, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 30-1 a 30-2; de la misma manera que el método del ejemplo de preparación 31, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 31-1 a 31-2; de la misma manera que el método del ejemplo 7 a continuación, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 34-1 a 34-14; de la misma manera que el método del ejemplo 4 a continuación, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 35-1 a 35-6; de la misma manera que el método del ejemplo 2 a continuación, se preparó el compuesto del ejemplo de preparación 36; y de la misma manera que el método del ejemplo 5 a continuación, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación 37-1 a 37-2; usando en cada uno los materiales de partida correspondientes.

En las tablas 3 a 26 se muestran las estructuras de los compuestos de los ejemplos de preparación, y en las tablas 27 a 34 a continuación se muestran los datos fisicoquímicos de los compuestos de los ejemplos de preparación.

Ejemplo 1

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 148 mg de 5-cloroindolina en 1 ml de tolueno se añadieron 0,54 ml de una disolución de trimetilaluminio 1,8 M en tolueno a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas (solución A). Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 100 mg de 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-carboxilato de metilo en 3 ml de tolueno se añadió la disolución A, seguido por agitación a 70°C durante 8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico diluido, y se vertió la mezcla en una mezcla líquida de agua y acetato de etilo. Se ajustó el pH a 10 con amoníaco acuoso al 28%. Se separó el material insoluble por filtración. Se separó la capa acuosa, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y entonces se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0-92/8) para obtener 65 mg de 7-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona como un polvo blanco.

Ejemplo 2

A una mezcla de 120 mg de ácido 7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxílico en 2,4 ml de DMF se añadieron 130 mg de 1-(piridin-3-ilmetil)piperazina, 0,19 ml de DIPEA, y 177 mg de TBTU, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió el líquido de reacción en hielo y se vertió en una disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0-92/8) para obtener polvo blanco. Se suspendió el polvo en 1 ml de metanol, y 0,37 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M se añadió a lo anterior, seguido por agitación durante 30 minutos. Se recogió el polvo obtenido por filtración, se lavó con metanol, y entonces se secó bajo presión reducida para obtener 82 mg de diclorhidrato de 7-metil-8-[[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 3

A una mezcla de 8,2 mg de ácido 7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxílico, 3,8 mg de 1-(2-aminoetil)piperidina, 13,1 µl de DIPEA, y 0,4 ml de DMF se añadió una mezcla de 9,8 mg de HATU y 0,1 ml de DMF, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó el líquido de reacción por HPLC preparativa (metanol/disolución de ácido fórmico acuosa al 0,1%) para obtener 3,6 mg de 7-metil-4-oxo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxamida.

Ejemplo 4

A una mezcla de 224 mg de clorhidrato de 1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-8-[[4-(etoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo [4,3-c]quinolin-4-ona en metanol se añadieron 23 mg de un polvo de hidróxido de paladio al 10%/carbono, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Después de volver a la presión normal y sustituir con argón, se eliminó el material insoluble por filtración, y se

evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice en fase inversa (acetoniitrilo/agua=0/100-35/65). Se disolvió el compuesto obtenido en 4 ml de metanol, y 1 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M se añadió a lo anterior, seguido por agitación durante 1 hora. Entonces, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se recogió el sólido por filtración, se lavó con dietil éter, y entonces se secó bajo presión reducida para obtener 180 mg de clorhidrato de 8-[[4-(etoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-pirrolidin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 5

A una mezcla de 110 mg de ácido 1-ciclopentil-7-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxílico en 4,4 ml de DMF se añadieron 73 mg de 1-(2-isopropoxietil)piperazina, 121 µl de DIPEA, y 202 mg de HATU, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa y agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0-95/5). A la sustancia oleosa obtenida se añadieron 2 ml de metanol y 265 µl de una disolución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y 0,5 ml de metanol y 3 ml de dietil éter se añadieron a lo anterior, seguido por agitación a temperatura ambiente para dar un polvo, que se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 140 mg de clorhidrato de 1-ciclopentil-8-[[4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il]carbonil]-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona como un polvo blanco.

Ejemplo 6

A 95 mg de (3R)-1-[[7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-il]carbonil]piperidin-3-carboxilato de etilo se añadieron 5 ml de etanol y 200 µl de una disolución de hidróxido de sodio acuoso 3 M, seguido por agitación a 70°C durante 9 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y se añadieron agua y acetato de etilo a lo anterior para llevar a cabo la separación líquida. Se ajustó la capa acuosa a aproximadamente pH 4 con 1 ml de ácido clorhídrico 1 M, entonces la disolución se coevaporó con tolueno, y se recogió el polvo precipitado por filtración. Se secó el polvo obtenido bajo presión reducida para obtener 71 mg de ácido (3R)-1-[[7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-il]carbonil]piperidin-3-carboxílico como un polvo blanco.

Ejemplo 7

A una mezcla de 33 mg de clorhidrato de 8-[[4-(etoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-pirrolidin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona en 0,66 ml de 1,2-dicloroetano y 0,26 ml de ácido acético se añadieron 210 µl de una disolución de formaldehído acuoso al 37% y 44 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió el líquido de reacción en una disolución 1M de hidróxido de sodio acuoso, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0-90/10). Se disolvió el compuesto obtenido en 1 ml de diclorometano, y 20 µl de una disolución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M se añadió a lo anterior, seguido por agitación durante 15 minutos. Entonces, se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y se recogió el sólido por filtración, se lavó con dietil éter, y entonces se secó bajo presión reducida para obtener 24 mg de clorhidrato de 8-[[4-(etoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 8

A una mezcla de 8,2 mg de ácido 7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-carboxílico, 7,7 mg de monoclóridato de 3-piperidin-4-il-benzoato de metilo, 3,4 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 7,0 µl de trietilamina, y 1,0 ml de DMF se añadieron 100 mg de PS-carbodiimida (Biotage), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 75 mg de MP-Carbonato (Biotage), 50 mg de PS-isocianato (Biotage), y 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 0,5 ml de metanol, 0,5 ml de tetrahydrofurano, y 0,5 ml de una disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 M, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al líquido de reacción se añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 M y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante LC-EM preparativa (metanol/disolución de ácido fórmico acuosa al 0,1%) para obtener 5,8 mg de ácido 3-(1-[[7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-8-il]carbonil]piperidin-4-il)benzoico.

Ejemplo 9

A una mezcla de 11,9 mg de 7-metil-8-(piperazin-1-ilcarbonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-

c]quinolin-4-ona, 15,9 mg de 6-(1-pirrolidinil)nicotinaldehído, 0,3 ml de 1,2-dicloroetano, y 30 µl de ácido acético se añadieron 19,1 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al líquido de reacción se añadió disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa, seguido por extracción con cloroformo. Se evaporó el disolvente de la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por HPLC preparativa (metanol/ disolución de ácido fórmico acuosa al 0,1%) para obtener 9,7 mg de 7-metil-8-[(4-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piperazin-1-il)carbonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona.

Ejemplo 10

A una mezcla de 6,0 mg de (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo, 17,3 mg de 6-morfolinopiridina-2-carbaldehído, 0,3 ml de 1,2-dicloroetano, y 5,2 µl de ácido acético se añadieron 19,1 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al líquido de reacción se añadió disolución de hidrógeno carbonato de sodio saturada acuosa, seguido por extracción con cloroformo. Se evaporó el disolvente de la capa orgánica bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 300 µl de metanol y 100 µl de una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron 8,2 mg de ácido 7-metil-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]quinolin-8-carboxílico, 26,1 µl de DIPEA, y 0,4 ml de DMF. Entonces, una mezcla de 9,5 mg de HATU y 0,1 ml de DMF se añadió a lo anterior, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó el líquido de reacción por HPLC preparativa (metanol/ disolución de ácido fórmico acuosa al 0,1%) para obtener 11 mg de 7-metil-8-[(3S)-3-metil-4-[[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]metil]piperazin-1-il]carbonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona.

De la misma manera que en los métodos de los ejemplos 1 a 10, se prepararon los compuestos de los ejemplos 11 a 677 mostrados en las tablas a continuación. Las estructuras de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tablas 35 a 104, y los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tablas 105 a 142.

Además, en las tablas 143 a 146 se muestran las estructuras de otros compuestos de los compuestos de fórmula (I). Estos pueden prepararse fácilmente por cualquiera de los métodos de preparación anteriores, los métodos descritos en los ejemplos, los métodos evidentes para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

[Tabla 3]

Pr	Estructura
1	
1-1	
1-2	
2	
2-1	

Pr	Estructura
3	
3-1	
3-2	
3-3	
3-4	

[Tabla 4]

Pr	Estructura
3-5	
3-6	
3-7	
3-8	
3-9	

Pr	Estructura
3-10	
3-11	Quiral
3-12	
3-13	

[Tabla 5]

Pr	Estructura
4	
5	
5-1	
5-2	
5-3	

Pr	Estructura
5-4	
5-5	
5-6	
5-7	
5-8	

[Tabla 6]

Pr	Estructura
5-9	
5-10	
5-11	
5-12	Quiral
5-13	

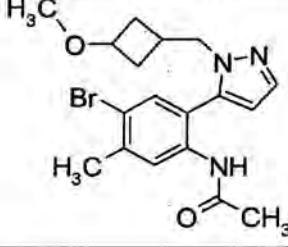
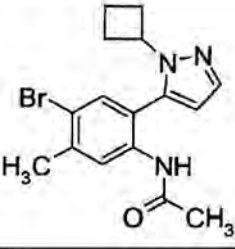
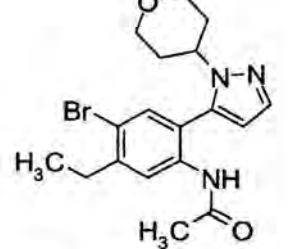
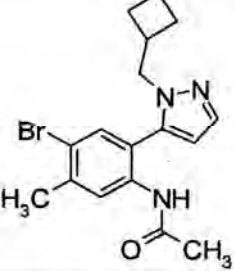
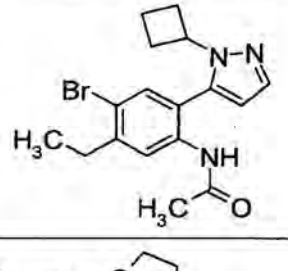
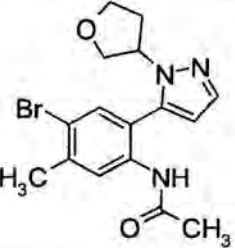
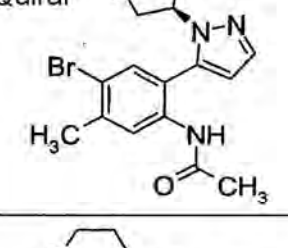
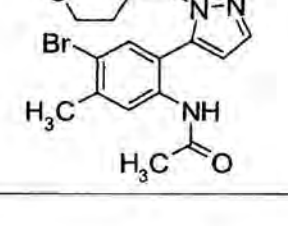
Pr	Estructura
5-14	Quiral
5-15	
5-16	Quiral
5-17	

[Tabla 7]

Pr	Estructura
5-18	
5-19	
6	
6-1	
6-2	

Pr	Estructura
7	
7-1	
7-2	
7-3	
8	

[Tabla 8]

Pr	Estructura	Pr	Estructura
8-1		8-6	
8-2		8-7	
8-3		8-8	
8-4		8-9	
8-5		8-10	

[Tabla 9]

Pr	Estructura
8-11	Quiral
8-12	
8-13	Quiral
8-14	

Pr	Estructura
8-15	
8-16	
8-17	
8-18	

[Tabla 10]

Pr	Estructura
9	
9-1	
9-2	
9-3	
9-4	
9-5	

Pr	Estructura
9-6	
9-7	
9-8	Quiral
9-8	
9-10	Quiral
9-11	

[Tabla 11]

Pr	Estructura
9-12	Quiral
9-13	
9-14	
9-15	
9-16	

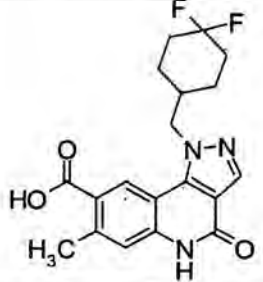
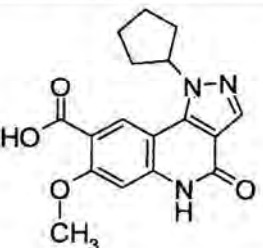
Pr	Estructura
9-17	
10	
10-1	
10-2	
10-3	

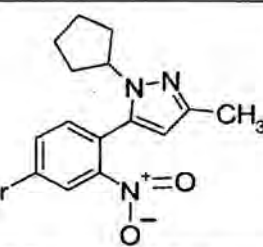
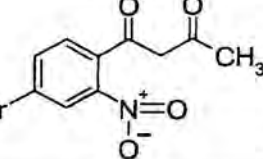
[Tabla 12]

Pr	Estructura
10-4	
10-5	
10-6	
10-7	
10-8	
10-9	

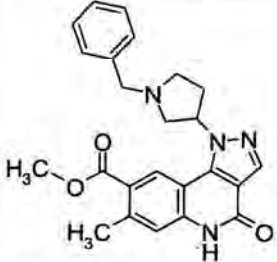
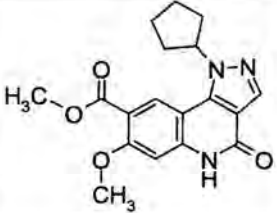
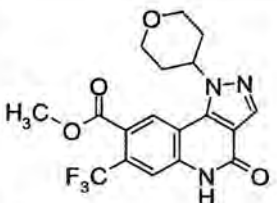
Pr	Estructura
10-10	Quiral
10-11	
10-12	Quiral
10-13	
10-14	Quiral

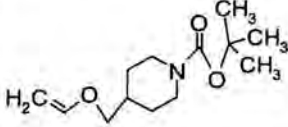
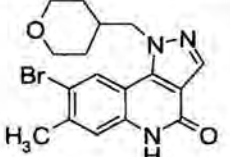
[Tabla 13]

Pr	Estructura
10-15	
10-16	
10-17	
10-18	

Pr	Estructura
10-19	
10-20	
10-21	
11	
12	

[Tabla 14]

Pr	Estructura
13	
14	
14-1	
14-2	

Pr	Estructura
15	
16	
16-1	
16-2	Quiral 
16-3	

[Tabla 15]

Pr	Estructura
16-4	Quiral
16-5	
16-6	
16-7	
16-8	

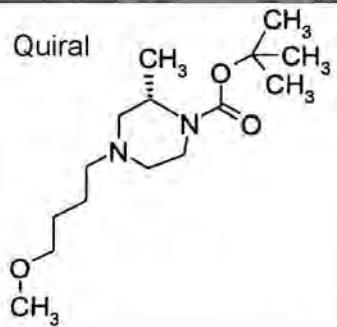
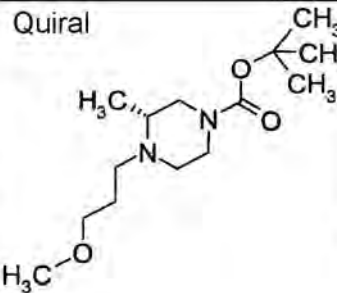
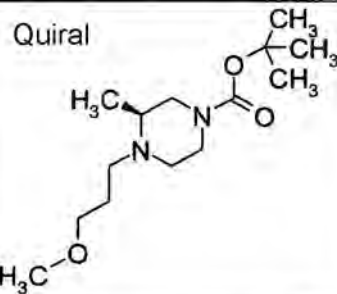
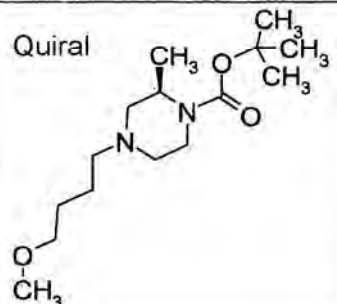
Pr	Estructura
17	
17-1	
17-2	
18	
19	Quiral
19-1	Quiral

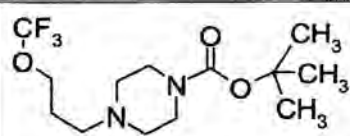
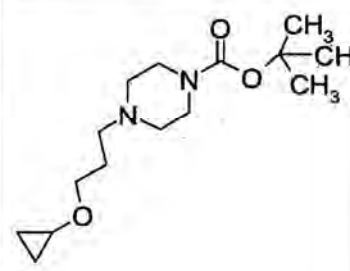
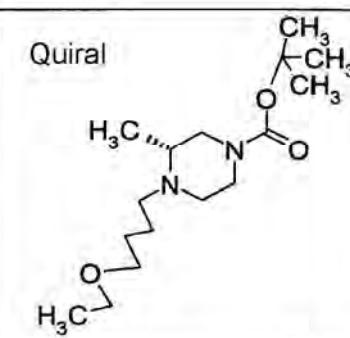
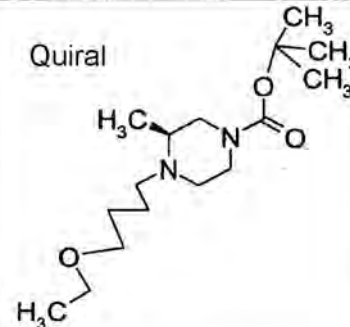
[Tabla 16]

Pr	Estructura
19-2	Quiral
19-3	
19-4	Quiral
19-5	
19-6	

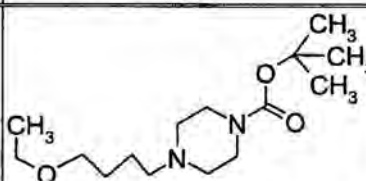
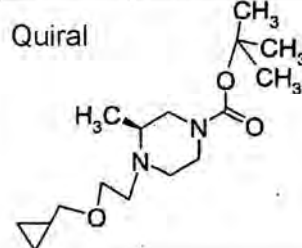
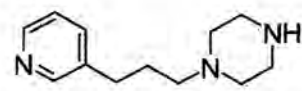
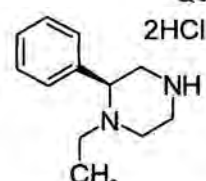
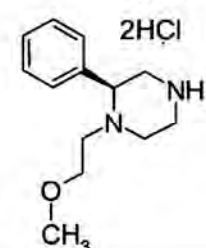
Pr	Estructura
19-7	
19-8	
19-9	Quiral
19-10	Quiral

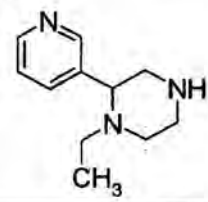
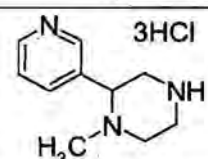
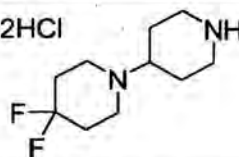
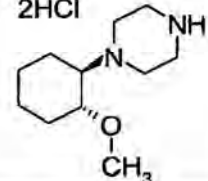
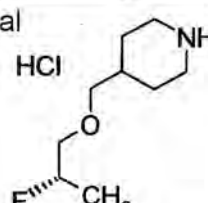
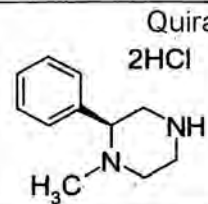
[Tabla 17]

Pr	Estructura
19-11	Quiral 
19-12	Quiral 
19-13	Quiral 
19-14	Quiral 

Pr	Estructura
19-15	
19-16	
20	Quiral 
20-1	Quiral 

[Tabla 18]

Pr	Estructura
20-2	
20-3	Quiral 
21	3HCl 
21-1	Quiral 2HCl 
21-2	Quiral 2HCl 

Pr	Estructura
21-3	3HCl 
21-4	3HCl 
21-5	2HCl 
21-6	2HCl 
21-7	Quiral HCl 
21-8	Quiral 2HCl 

[Tabla 19]

Pr	Estructura
21-9	2HCl
21-10	2HCl
21-11	2HCl
21-12	2HCl
21-13	 Quiral 2HCl

Pr	Estructura
21-14	Quiral 2HCl
21-15	Quiral 2HCl
21-16	Quiral 2HCl
21-17	Quiral 2HCl
21-18	Quiral 2HCl

[Tabla 20]

Pr	Estructura
21-19	Quiral 2HCl
21-20	2HCl
21-21	HCl
21-22	2HCl
21-23	2HCl
21-24	2HCl

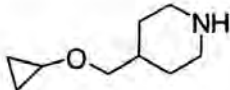
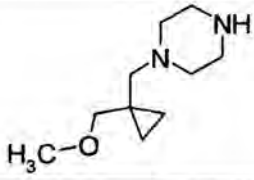
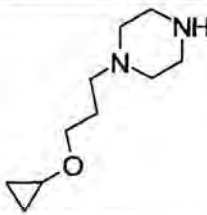
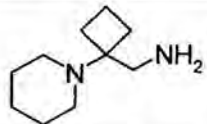
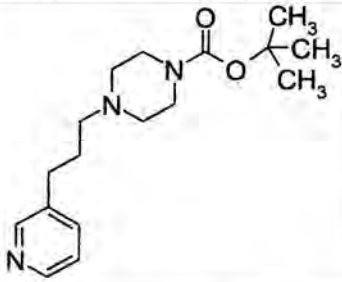
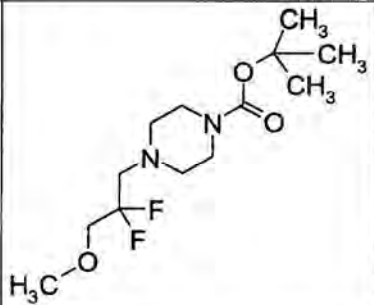
Pr	Estructura
21-25	Quiral HCl
21-26	2HCl Quiral
21-27	Quiral 2HCl
21-28	Quiral HCl
21-29	2HCl

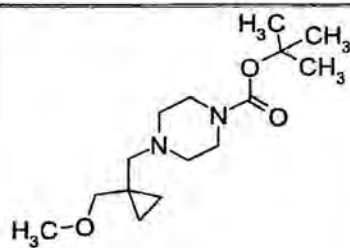
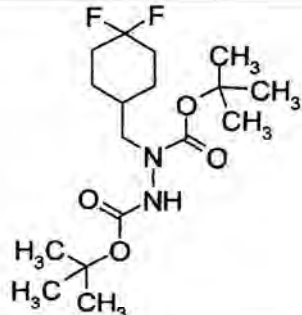
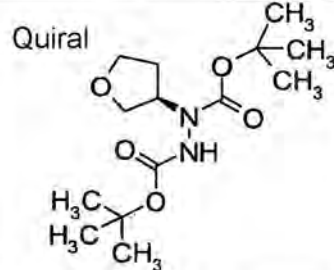
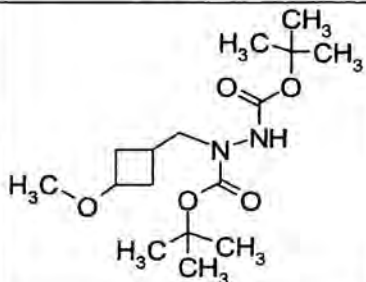
[Tabla 21]

Pr	Estructura
21-30	Quiral 2HCl
21-31	2HCl
21-32	2HCl
21-33	Quiral 2HCl
21-34	Quiral 2HCl

Pr	Estructura
21-35	2HCl
21-36	2HCl Quiral
21-37	2HCl Quiral
21-38	Quiral 2HCl
21-39	Quiral 2HCl

[Tabla 22]

Pr	Estructura
22	
22-1	
22-2	
23	
24	
24-1	

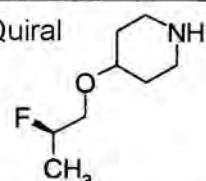
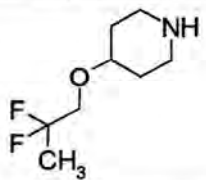
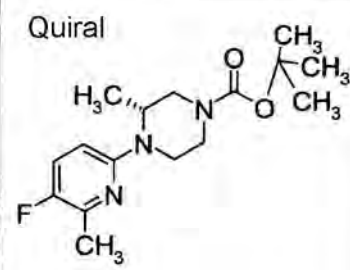
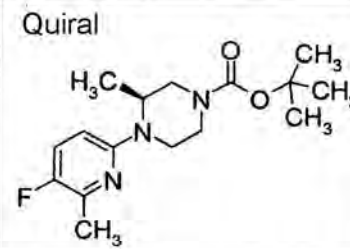
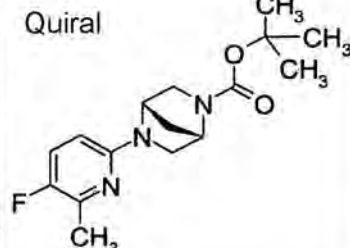
Pr	Estructura
24-2	
25	
25-1-	
25-2	

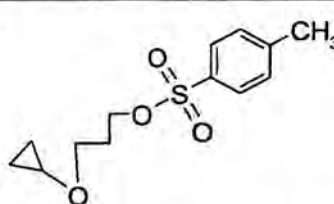
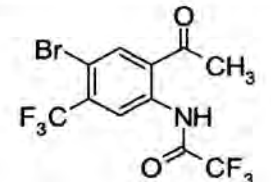
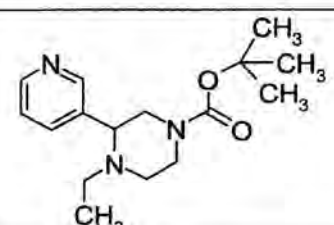
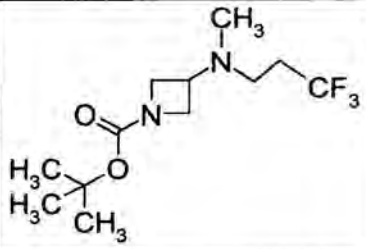
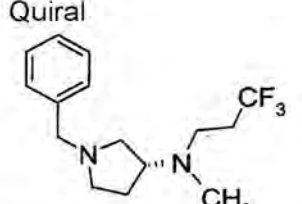
[Tabla 23]

Pr	Estructura
25-3	Quiral
25-4	
26	Quiral
26-1	Quiral
26-2	

Pr	Estructura
27	Quiral 2HCl
28	
28-1	
29	
30	Quiral

[Tabla 24]

Pr	Estructura
30-1	Quiral 
30-2	
31	Quiral 
31-1	Quiral 
31-2	Quiral 

Pr	Estructura
32	
33	
34-1	
34-2	
34-3	Quiral 

[Tabla 25]

Pr	Estructura
34-4	Quiral
34-5	Quiral
34-6	Quiral
34-7	Quiral
34-8	Quiral

Pr	Estructura
34-9	Quiral
34-10	
34-11	
34-12	Quiral

[Tabla 26]

Pr	Estructura
34-13	Quiral
34-14	Quiral
35-1	Quiral
35-2	Quiral
35-3	Quiral
35-4	Quiral

Pr	Estructura
35-5	Quiral
35-6	Quiral
36	
37-1	Quiral
37-2	

[Tabla 27]

Pr	Datos
1	ESI+: 306,0, 308,0
1-1	ESI+: 322,1, 324,1
1-2	ESI+: 320,1, 322,1
2	ESI+: 336,0, 338,0
2-1	ESI+: 352,0, 354,0
3	ESI+: 332,0, 334,0
3-1	ESI+: 348,0, 350,0
3-2	ESI+: 362,2, 364,2
3-3	ESI+: 346,2, 348,2
3-4	ESI+: 346,1, 348,1
3-5	ESI+: 332,0
3-6	ESI+: 346,0, 348,0
3-7	ESI-: 346,1, 348,1
3-8	ESI+: 376,0, 378,0
3-9	ESI+: 376,0, 378,0
3-10	ESI+: 375,2, 377,2
3-11	ESI+: 361,1, 363,1
3-12	ESI+: 437,3, 439,1
3-13	ESI+: 362,0, 364,0
4	ESI+: 299,0, 301,0
5	ESI+: 312,1
5-1	ESI+: 328,1
5-2	ESI+: 342,3
5-3	ESI+: 326,2
5-4	ESI+: 326,3
5-5	ESI+: 312,0
5-6	ESI+: 326,2
5-7	ESI+: 328,0
5-8	APCI/ESI+: 312,1
5-9	ESI+: 356,1
5-10	ESI+: 356,1
5-11	ESI+: 326,1
5-12	ESI+: 328,1

[Tabla 28]

Pr	Datos
5-13	ESI-: 354,3
5-14	ESI+: 328,2
5-15	ESI+: 355,2
5-16	APCI+: 341,1
5-17	ESI+: 376,1
5-18	ESI-: 388,3
5-19	ESI+: 362,1
6	ESI+: 269,9, 271,9
6-1	ESI+: 286,0, 288,0
6-2	ESI+: 2,84,0, 286,0
7	ESI+: 324,9, 326,9
7-1	ESI+: 339,0, 341,1
7-2	ESI+: 341,0, 343,0
7-3	ESI+: 433,1, 435,1
8	ESI-: 376,1, 378,1
8-1	ESI+: 362,2, 364,2
8-2	ESI+: 348,0, 350,0
8-3	ESI+: 362,2, 364,2
8-4	ESI+: 364,0, 366,0
8-5	ESI-: 346,2, 348,1
8-6	ESI+: 392,0, 394,0
8-7	ESI+: 392,0, 394,0
8-8	ESI+: 362,0, 364,1
8-9	ESI+: 364,1, 366,0
8-10	ESI+: 392,0, 394,0
8-11	ESI+: 364,1, 366,1
8-12	ESI+: 391,1, 393,1
8-13	ESI+: 377,3, 379,2
8-14	ESI+: 412,0, 414,0
8-15	ESI+: 426,0, 428,0
8-16	ESI+: 398,0, 400,0
8-17	ESI+: 453,2, 455,2
8-18	ESI+: 378,2, 380,2

[Tabla 29]

Pr	Datos
9	ESI+: 336,0, 338,0
9-1	ESI+: 320,1, 322,1
9-2	ESI+: 306,1, 308,1
9-3	ESI+: 320,2, 322,2
9-4	ESI+: 322,0, 324,0
9-5	ESI+: 350,0, 352,0
9-6	ESI+: 350,0, 352,0
9-7	ESI+: 320,0, 322,0
9-8	ESI+: 322,0, 324,0
9-9	ESI+: 350,1, 352,0
9-10	ESI+: 322,1, 324,1
9-11	ESI+: 349,1, 351,1
9-12	ESI+: 335,2, 337,2
9-13	ESI+: 370,1, 372,0
9-14	ESI+: 384,1, 386,1
9-15	ESI+: 356,1, 358,1
9-16	ESI+: 411,2, 413,1
9-17	ESI+: 336,1, 338,1
10	ESI+: 328,2.
10-1	ESI+: 312,2
10-2	ESI+: 298,0
10-3	ESI+: 312,2
10-4	ESI+: 314,1
10-5	ESI+: 306,0, 308,0
10-6	ESI-: 296,2
10-7	ESI+: 342,1
10-8	ESI+: 342,1
10-9	ESI-: 310,2
10-10	ESI-: 312,3
10-11	ESI-: 340,3
10-12	ESI-: 312,2
10-13	ESI+: 341,2
10-14	ESI+: 327,1

[Tabla 30]

Pr	Datos
10-15	ESI-: 360,2
10-16	ESI-: 374,2
10-17	ESI+: 403,2
10-18	ESI+: 328,1
10-19	ESI-: 346,2
10-20	ESI+: 390,1, 392,1
10-21	ESI+: 382,2
11	APCI/ESI+: 350,1, 352,1
12	APCI/ESI+: 287,0
13	APCI/ESI-: 384,0, 386,0
14	APCI+:417,2
14-1	ESI+: 342,1
14-2	ESI+: 396,1
15	ESI+(M+Na) ⁺ : 264,2
16	ESI+: 416,0, 418,0
16-1	ESI+: 346,0, 348,0
16-2	ESI+: 348,0, 350,0
16-3	ESI+: 376,0, 378,0
16-4	ESI+: 348,0,350,0
16-5	ESI+: 396,0,398,0
16-6	ESI-: 408,2,410,2
16-7	ESI-: 380,0,382,0
16-8	ESI+: 332,1,334,2
17	ESI+: 281,9, 284,0
17-1	ESI+: 242,0, 244,0
17-2	ESI+: 244,1, 246,1
18	ESI+: 485,9, 487,9
19	RMN-CDCl ₃ : 1,46 (9H, s), 2,10-2,18 (2H, m), 2,25-2,33 (2H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,30-3,46 (3H, m), 7,22-7,43 (5H, m)
19-1	ESI+: 291,2
19-2	ESI+: 277,2
19-3	ESI+: 278,3
19-4	ESI+(M+Na) ⁺ : 298,1

[Tabla 31]

Pr	Datos
19-5	ESI+: 273,2
19-6	ESI+: 287,2
19-7	ESI+: 301,3
19-8	ESI+: 287,2
19-9	ESI+: 287,2
19-10	ESI+: 287,3
19-11	ESI+: 287,2
19-12	ESI+: 273,2
19-13	ESI+: 273,2
19-14	ESI+: 287,2
19-15	ESI+: 313,2
19-16	ESI+: 285,2
20	ESI+:301,3
20-1	ESI+:301,1
20-2	ESI+:287,1
20-3	ESI+: 299,2
21	ESI+: 206,1
21-1	ESI+: 191,2
21-2	ESI+: 221,3
21-3	ESI+: 192,2
21-4	ESI+: 178,1
21-5	ESI+: 205,2
21-6	ESI+: 199,1
21-7	ESI+: 176,2
21-8	*
21-9	ESI+: 173,1
21-10	ESI+: 187,2
21-11	ESI+: 201,2
21-12	ESI+: 187,2
21-13	ESI+: 187,3
21-14	ESI+: 187,2
21-15	ESI+: 187,2
21-16	APCI+: 173,1

[Tabla 32]

Pr	Datos
21-17	APCI+: 173,0
21-18	ESI+: 201,2
21-19	ESI+: 201,2
21-20	ESI+: 187,2
21-21	ESI+: 131,1
21-22	ESI+: 183,2
21-23	ESI+: 195,1
21-24	ESI+: 187,0
21-25	ESI+: 103,0
21-26	ESI+: 185,1
21-27	ESI+: 208,2
21-28	ESI+: 103,0
21-29	ESI+: 199,1
21-30	ESI+: 187,2
21-31	ESI+: 165,2
21-32	ESI+: 213,1
21-33	ESI+: 210,1
21-34	ESI+: 210,1
21-35	ESI+: 137,2
21-36	ESI-: 201,1
21-37	ESI+: 211,1
21-38	ESI+: 197,1
21-39	ESI+: 199,2
22	ESI+: 156,2
22-1	ESI+: 185,2
22-2	ESI+: 185,3
23	ESI+: 169,2
24	ESI+: 306,1
24-1	ESI+: 295,2
24-2	ESI+: 285,2
25	ESI-: 363,2
25-1	ESI+(M+Na) ⁺ : 325,1
25-2	ESI+(M+Na) ⁺ : 353,1

[Tabla 33]

Pr	Datos
25-3	ESI+(M+Na) ⁺ : 325,2
25-4	ESI+(M+Na) ⁺ : 359,1
26	ESI+: 156,1
26-1	ESI+: 156,1
26-2	ESI+: 174,1
27	ESI+: 116,0
28	ESI+(M+Na) ⁺ : 331,1
28-1	ESI+(M+Na) ⁺ : 321,1
29	ESI+(M+Na) ⁺ : 278,2
30	ESI+: 162,2
30-1	ESI+: 162,2
30-2	ESI+: 180,1
31	ESI+: 310,2
31-1	ESI+: 310,2
31-2	ESI+: 308,2
32	ESI+(M+Na) ⁺ : 293,1
33	ESI-: 376,0, 378,0
34-1	ESI+: 292,2
34-2	ESI+: 283,3
34-3	ESI+: 287,2
34-4	ESI+: 287,2
34-5	ESI+: 277,3
34-6	ESI+: 277,3
34-7	ESI+: 301,3
34-8	ESI+: 301,2
34-9	ESI+: 285,2
34-10	ESI+: 299,2
34-11	ESI+: 299,2
34-12	APCI+: 311,2
34-13	ESI+: 301,3
34-14	ESI+: 297,2
35-1	ESI+: 197,1
35-2	ESI+: 197,1

[Tabla 34]

Pr	Datos
35-3	ESI+:187,2
35-4	ESI+:187,2
35-5	ESI+:211,1
35-6	ESI+:211,1
36	ESI+:409,3
37-1	ESI+: 467,1
37-2	ESI+: 544,1

[Tabla 35]

Ex	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Ex	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	

[Tabla 36]

Ex	Estructura
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

Ex	Estructura
20	
21	
22	
23	

[Tabla 37]

Ex	Estructura
24	
25	HCl
26	HCl
27	
28	HCl

Ex	Estructura
29	HCl
30	
31	
32	2HCl
33	Quiral

[Tabla 38]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
34	Quiral	39	
35		40	
36		41	
37		42	
38		43	

[Tabla 39]

Ex	Estructura
44	
45	
46	
47	Quiral
48	

Ex	Estructura
49	
50	
51	
52	
53	

[Tabla 40]

Ex	Estructura
54	
55	
56	
57	
58	

Ex	Estructura
59	
60	
61	
62	
63	

[Tabla 41]

Ex	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	
69	

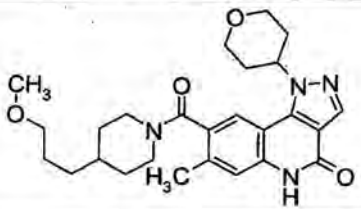
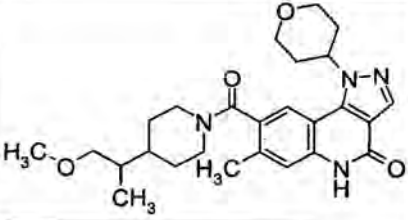
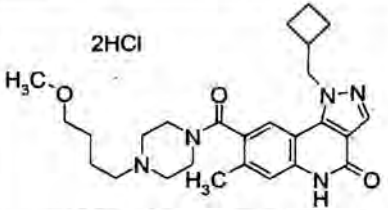
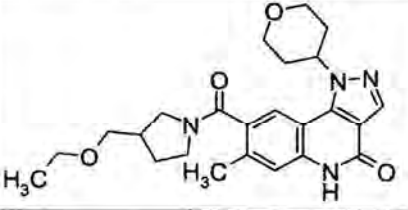
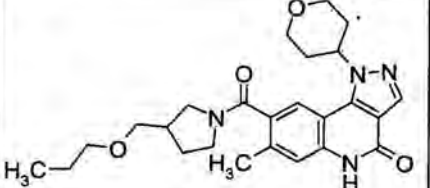
Ex	Estructura
70	
71	
72	
73	
74	
75	

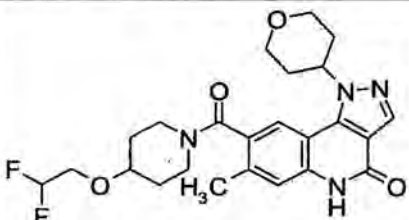
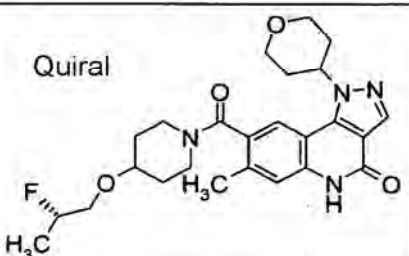
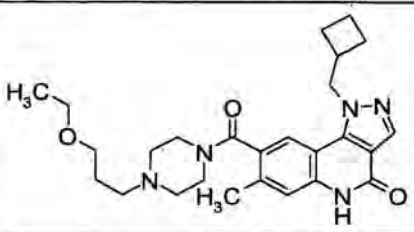
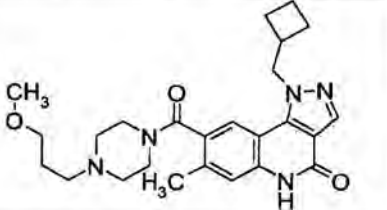
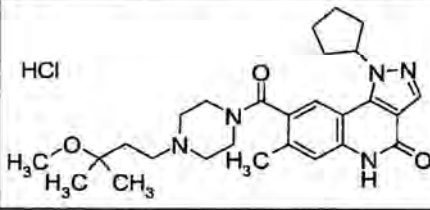
[Tabla 42]

Ex	Estructura
76	
77	
78	
79	
80	
81	

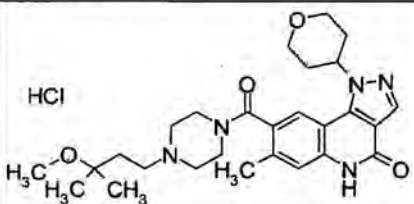
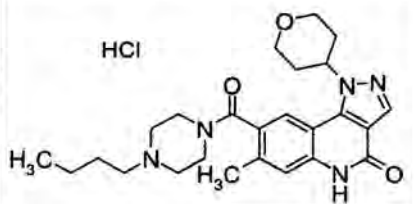
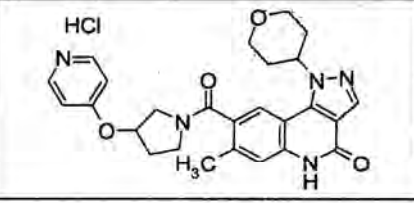
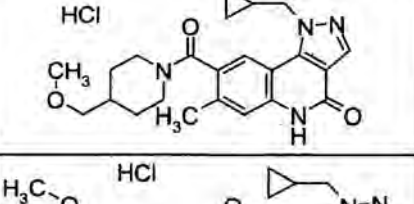
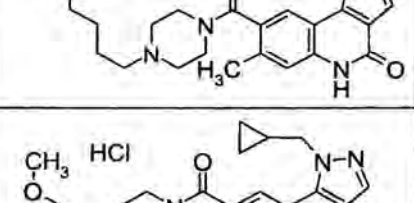
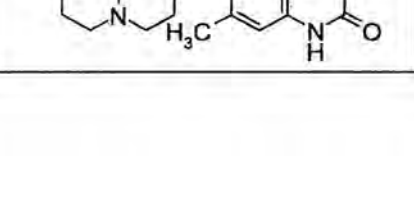
Ex	Estructura
82	HCl
83	HCl
84	HCl
85	HCl
86	
87	

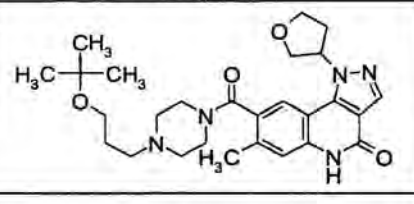
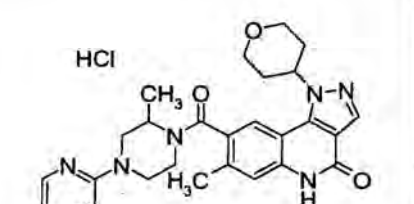
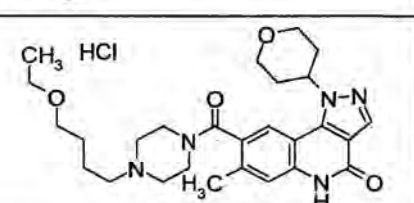
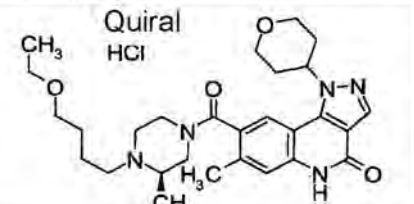
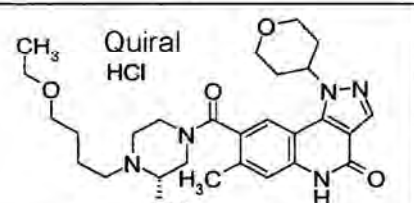
[Tabla 43]

Ex	Estructura
88	
89	
90	
91	
92	
93	

Ex	Estructura
94	
95	
96	
97	
98	

[Tabla 44]

Ex	Estructura
99	
100	
101	
102	
103	
104	

Ex	Estructura
105	
106	
107	
108	
109	

[Tabla 45]

Ex	Estructura
110	HCl
111	Quiral HCl
112	Quiral HCl
113	Quiral
114	Quiral HCl

Ex	Estructura
115	Quiral HCl
116	HCl
117	Quiral HCl
118	
119	

[Tabla 46]

Ex	Estructura
120	
121	Quiral HCl
122	HCl
123	HCl
124	Quiral HCl

Ex	Estructura
125	
126	HCl Quiral
127	HCl Quiral
128	HCl
129	Quiral 2HCl

[Tabla 47]

Ex	Estructura
130	Quiral HCl
131	Quiral HCl
132	Quiral HCl
133	2HCl
134	2HCl

Ex	Estructura
135	HCl
136	2HCl
137	HCl
138	HCl
139	HCl

[Tabla 48]

Ex	Estructura
140	
141	Quiral
142	Quiral
143	Quiral HCl
144	Quiral HCl

145	HCl Quiral
146	Quiral HCl
147	HCl
148	Quiral
149	Quiral
150	HCl

[Tabla 49]

Ex	Estructura
151	Quiral
152	
153	HCl
154	2HCl
155	HCl

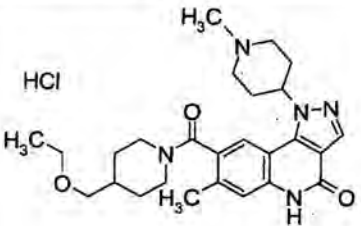
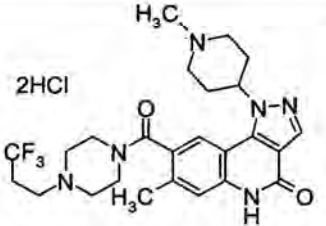
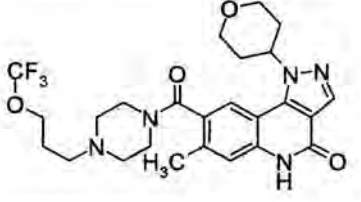
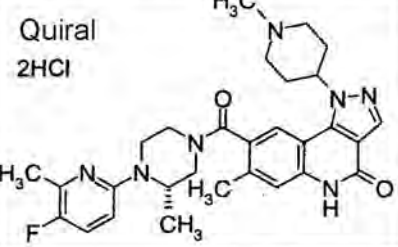
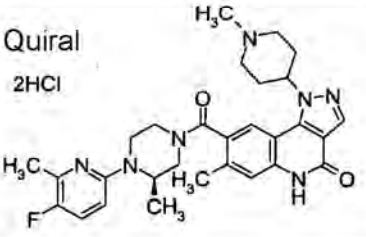
Ex	Estructura
156	
157	Quiral HCl
158	HCl
159	HCl
160	HCl

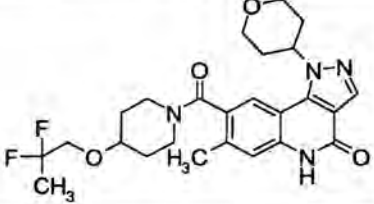
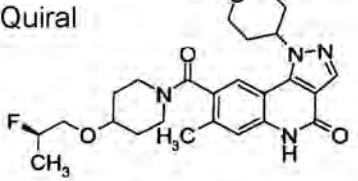
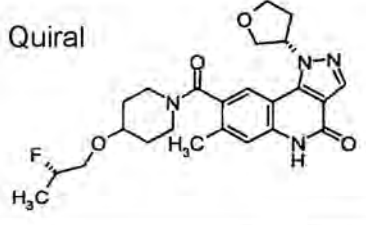
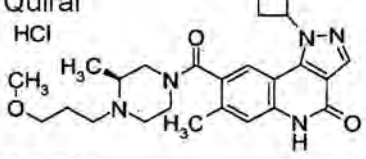
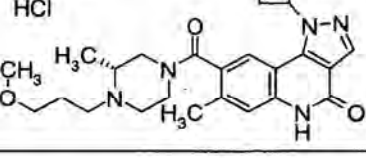
[Tabla 50]

Ex	Estructura
161	HCl
162	HCl
163	Quiral HCl
164	Quiral HCl
165	

Ex	Estructura
166	Quiral
167	
168	
169	
170	Quiral HCl

[Tabla 51]

Ex	Estructura
171	
172	
173	
174	
175	

Ex	Estructura
176	
177	
178	
179	
180	

[Tabla 52]

Ex	Estructura
181	Quiral 2HCl
182	Quiral 2HCl
183	HCl Quiral
184	HCl Quiral
185	Quiral HCl

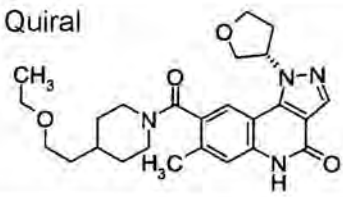
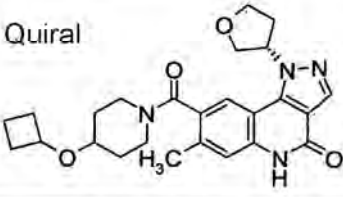
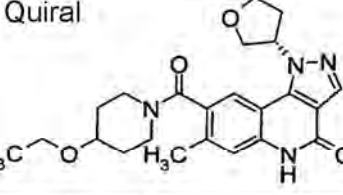
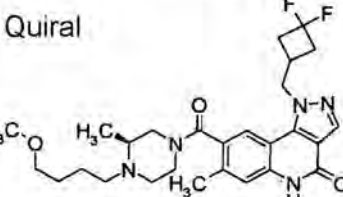
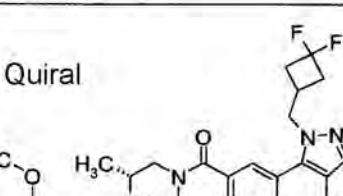
Ex	Estructura
186	Quiral
187	HCl Quiral
188	HCl Quiral
189	HCl Quiral
190	HCl Quiral

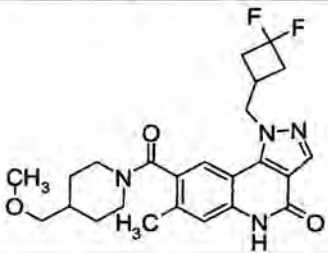
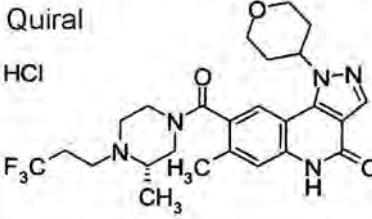
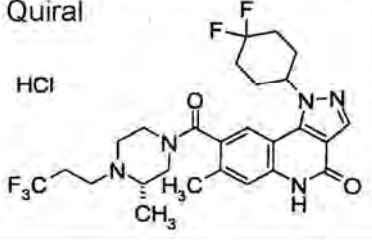
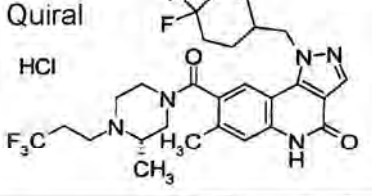
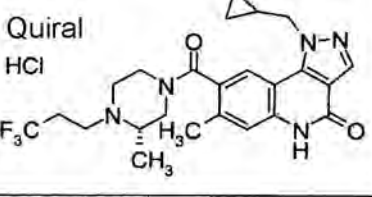
[Tabla 53]

Ex	Estructura
191	Quiral
192	
193	Quiral
194	Quiral
195	Quiral

Ex	Estructura
196	
197	
198	Quiral
199	Quiral
200	Quiral

[Tabla 54]

Ex	Estructura
201	Quiral 
202	Quiral 
203	Quiral 
204	Quiral 
205	Quiral 

Ex	Estructura
206	
207	Quiral HCl 
208	Quiral HCl 
209	Quiral HCl 
210	Quiral HCl 

[Tabla 55]

Ex	Estructura
211	Quiral HCl
212	Quiral HCl
213	2HCl
214	Quiral 2HCl
215	Quiral

Ex	Estructura
216	Quiral
217	
218	Quiral
219	Quiral
220	Quiral
221	

[Tabla 56]

Ex	Estructura
222	Quiral
223	Quiral
224	Quiral
225	Quiral
226	Quiral

Ex	Estructura
227	
228	
229	
230	Quiral
231	

[Tabla 57]

Ex	Estructura
232	Quiral HCl
233	Quiral HCl
234	
235	Quiral
236	Quiral

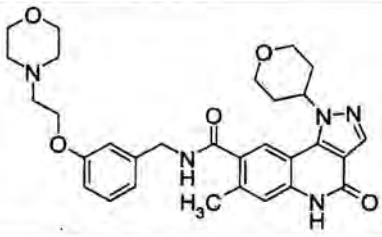
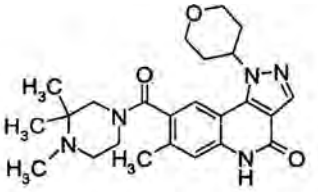
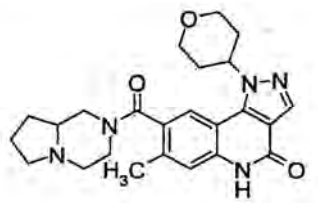
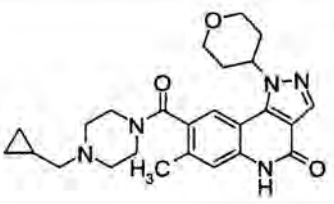
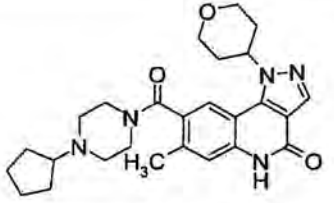
Ex	Estructura
237	Quiral
238	Quiral
239	Quiral
240	Quiral

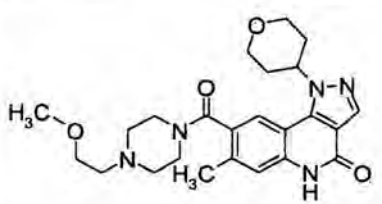
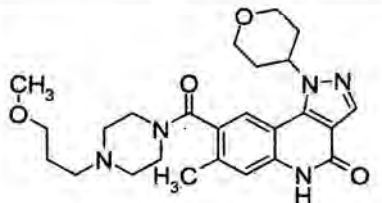
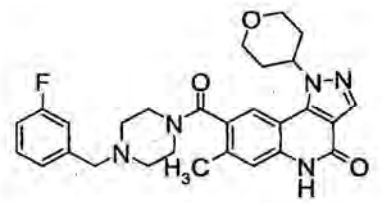
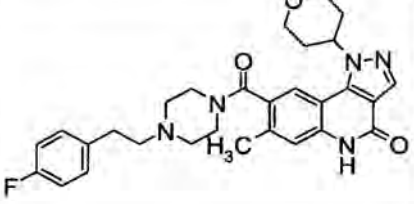
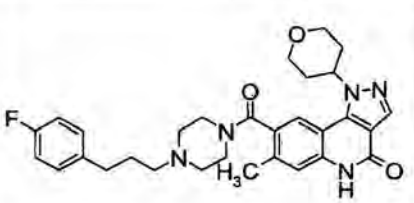
[Tabla 58]

Ex	Estructura
241	Quiral
242	Quiral
243	Quiral
244	
245	

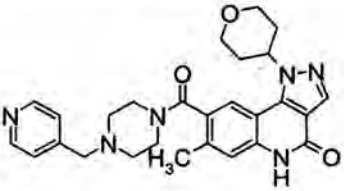
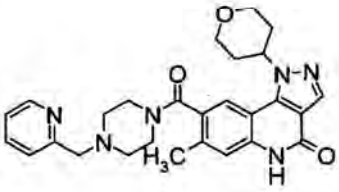
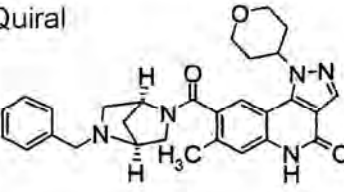
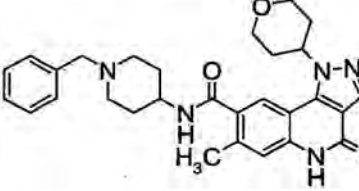
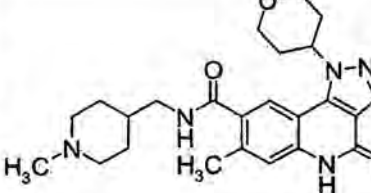
Ex	Estructura
246	
247	
248	
249	
250	

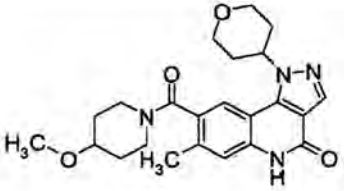
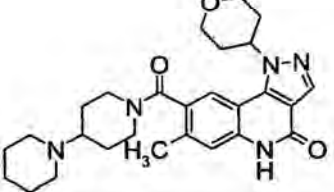
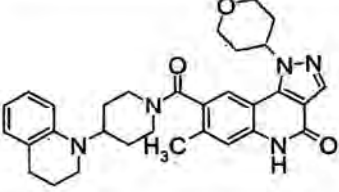
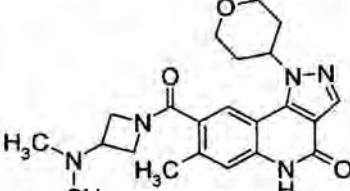
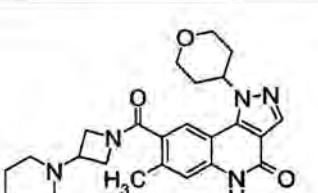
[Tabla 59]

Ex	Estructura
251	
252	
253	
254	
255	

Ex	Estructura
256	
257	
258	
259	
260	

[Tabla 60]

Ex	Estructura
261	
262	
263	Quiral 
264	
265	

Ex	Estructura
266	
267	
268	
269	
270	

[Tabla 61]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
271		276	
272		277	
273		278	
274		279	
275		280	

[Tabla 62]

Ex	Estructura
281	
282	
283	
284	
285	

Ex	Estructura
286	
287	
288	
289	
290	

[Tabla 63]

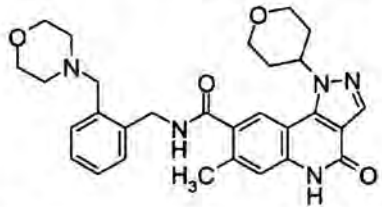
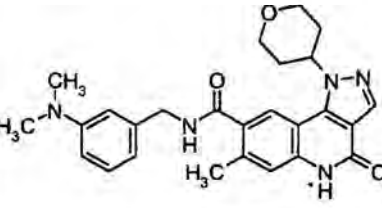
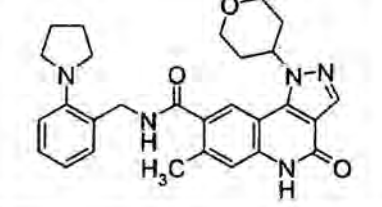
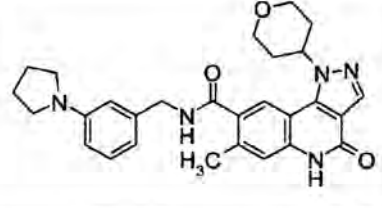
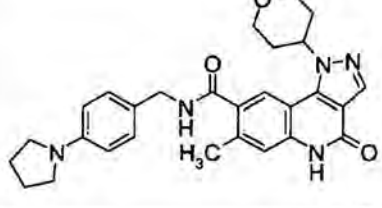
Ex	Estructura	Ex	Estructura
291		296	
292		297	
293		298	
294		299	
295		300	

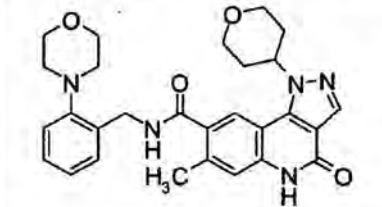
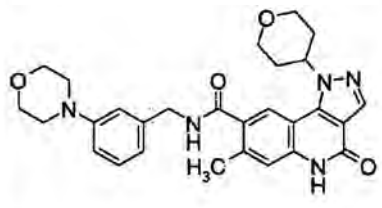
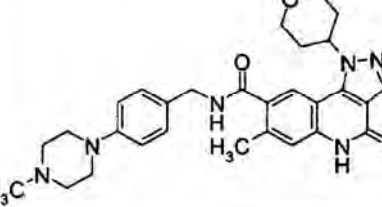
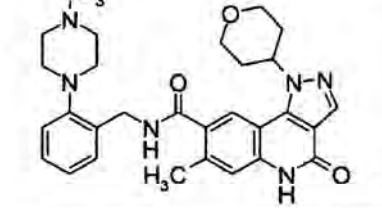
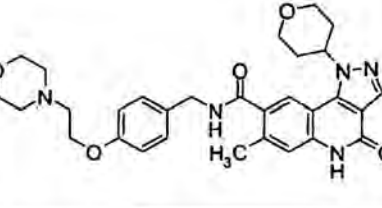
[Tabla 64]

Ex	Estructura
301	
302	
303	
304	
305	

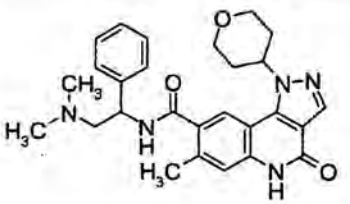
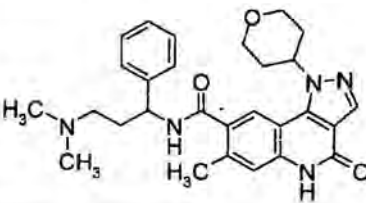
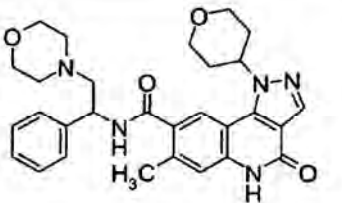
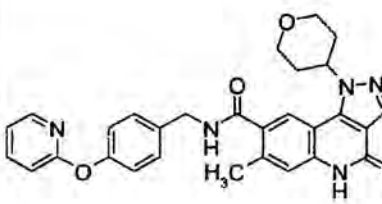
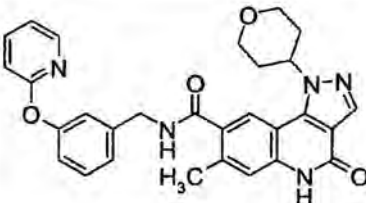
Ex	Estructura
306	
307	
308	
309	
310	

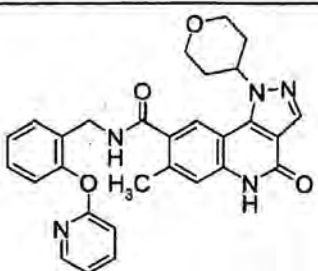
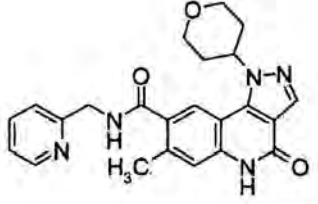
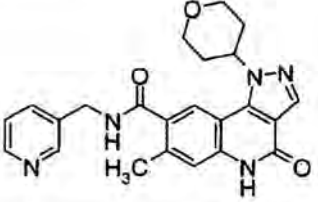
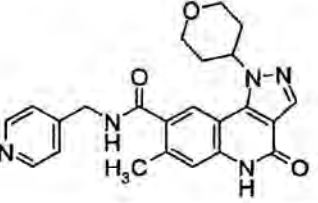
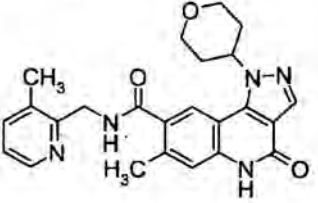
[Tabla 65]

Ex	Estructura
311	
312	
313	
314	
315	

Ex	Estructura
316	
317	
318	
319	
320	

[Tabla 66]

Ex	Estructura
321	
322	
323	
324	
325	

Ex	Estructura
326	
327	
328	
329	
330	

[Tabla 67]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
331		336	
332		337	
333		338	
334		339	
335		340	

[Tabla 68]

Ex	Estructura
341	
342	
343	
344	
345	

Ex	Estructura
346	
347	
348	
349	
350	

[Tabla 69]

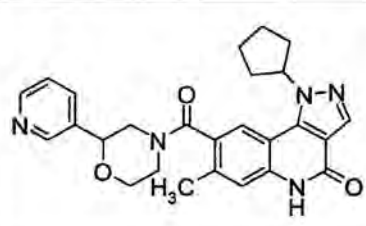
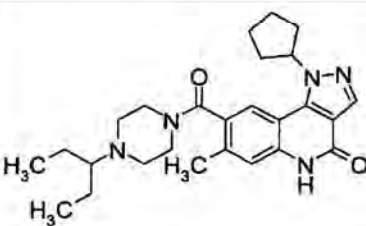
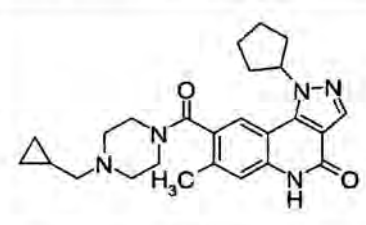
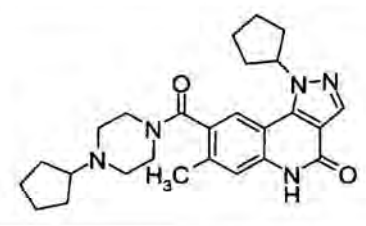
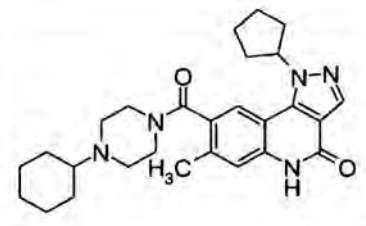
Ex	Estructura
351	
352	
353	
354	
355	

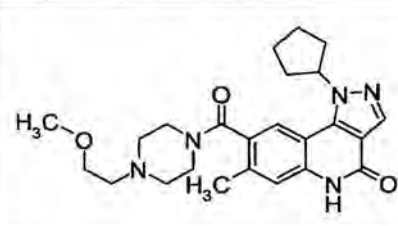
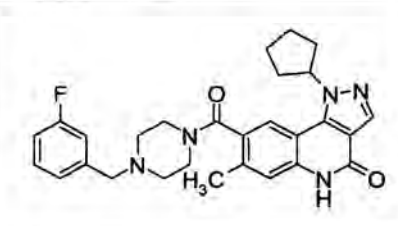
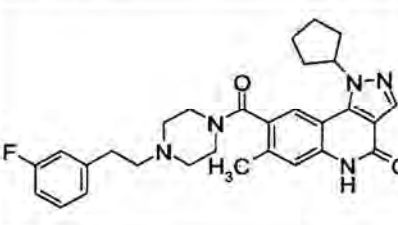
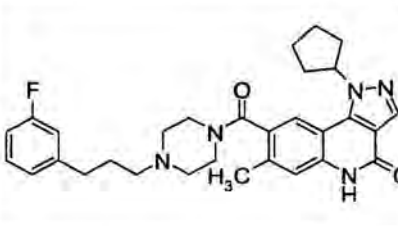
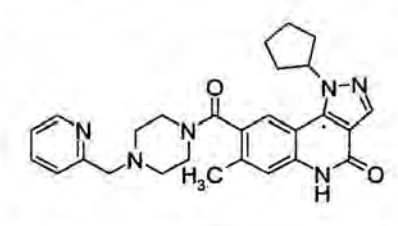
Ex	Estructura
356	
357	
358	
359	
360	

[Tabla 70]

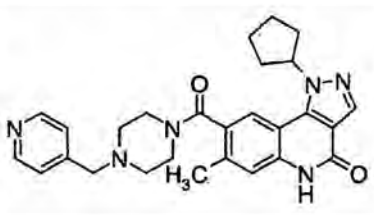
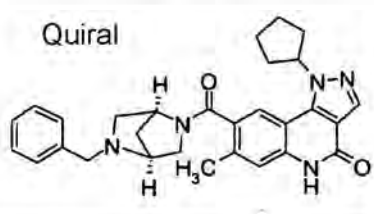
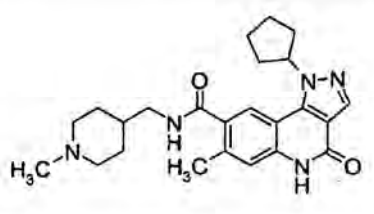
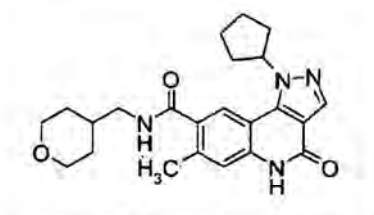
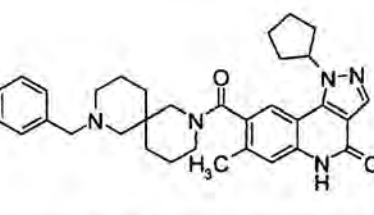
Ex	Estructura	Ex	Estructura
361		366	
362		367	
363		368	
364		369	
365		370	

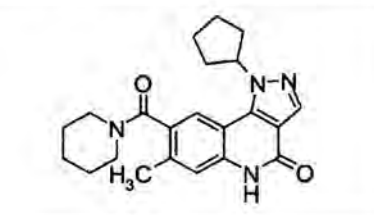
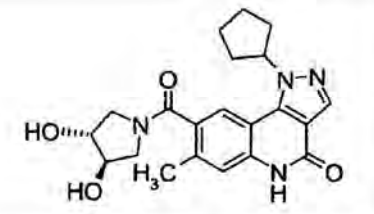
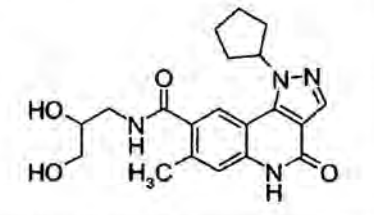
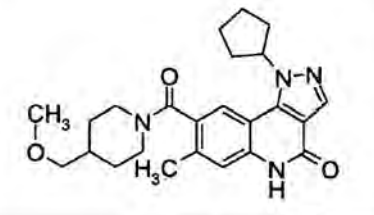
[Tabla 71]

Ex	Estructura
371	
372	
373	
374	
375	

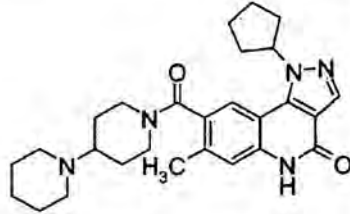
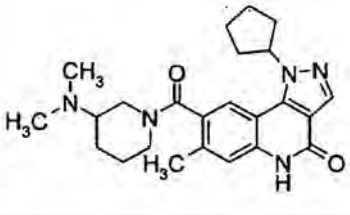
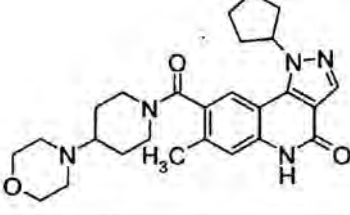
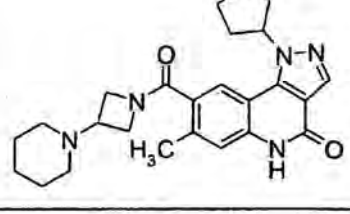
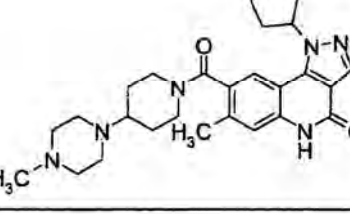
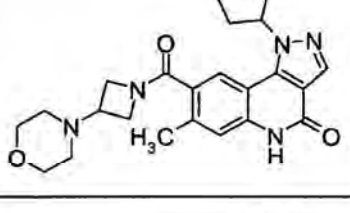
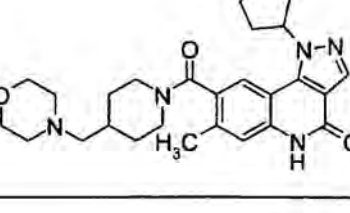
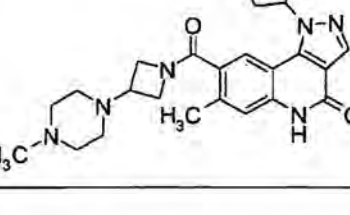
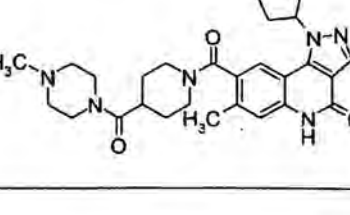
Ex	Estructura
376	
377	
378	
379	
380	

[Tabla 72]

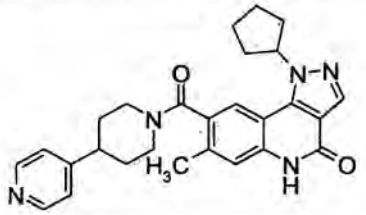
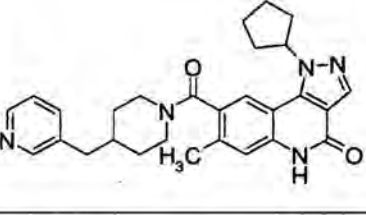
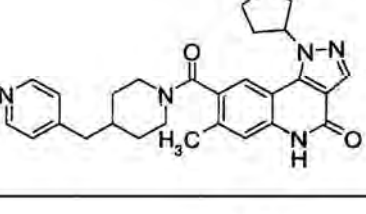
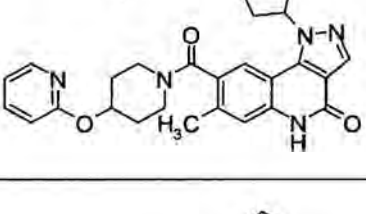
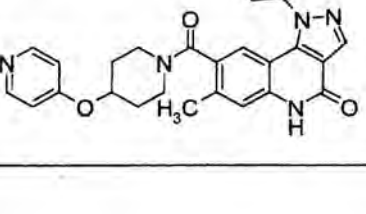
Ex	Estructura
381	
382	Quiral 
383	
384	
385	

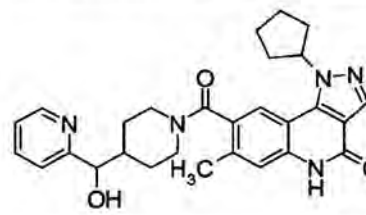
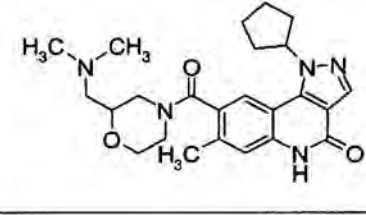
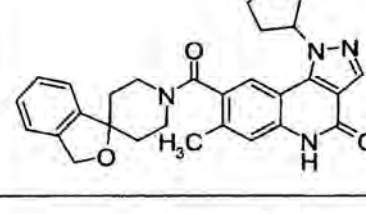
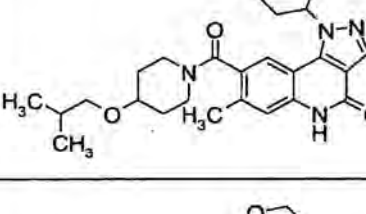
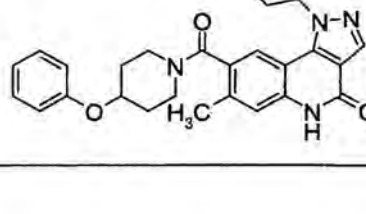
Ex	Estructura
386	
387	
388	
389	
390	

[Tabla 73]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
391		396	
392		397	
393		398	
394		399	
395		400	

[Tabla 74]

Ex	Estructura
401	
402	
403	
404	
405	

Ex	Estructura
406	
407	
408	
409	
410	

[Tabla 75]

Ex	Estructura
411	
412	
413	
414	
415	

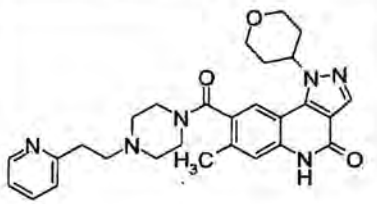
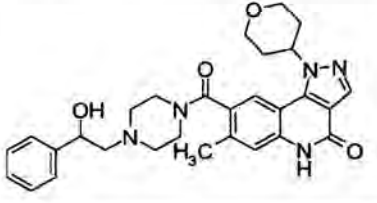
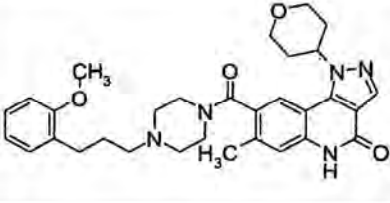
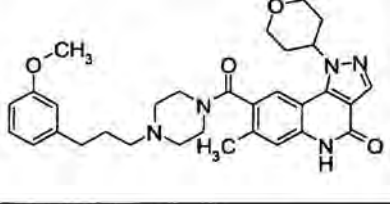
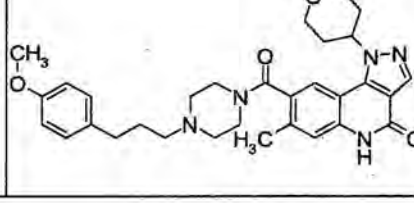
Ex	Estructura
416	
417	
418	
419	
420	

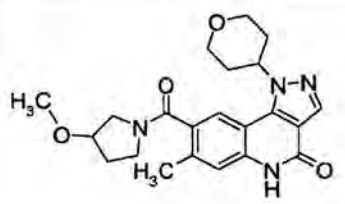
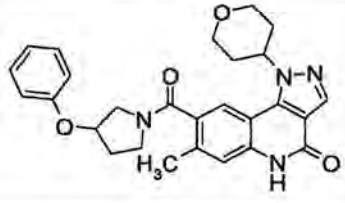
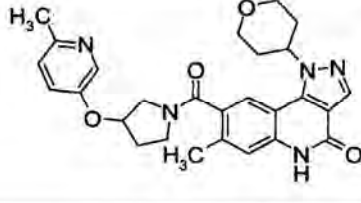
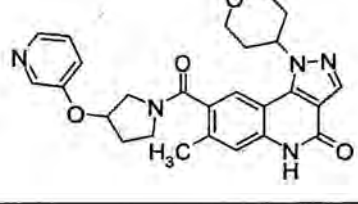
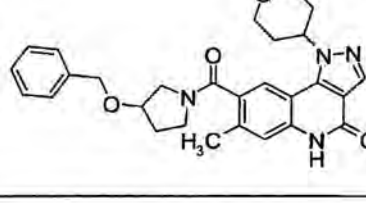
[Tabla 76]

Ex	Estructura
421	
422	
423	
424	
425	

Ex	Estructura
426	
427	
428	
429	
430	

[Tabla 77]

Ex	Estructura
431	
432	
433	
434	
435	

Ex	Estructura
436	
437	
438	
439	
440	

[Tabla 78]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
441		446	
442		447	
443		448	
444		449	
445		450	

[Tabla 79]

Ex	Estructura
451	
452	
453	
454	
455	

Ex	Estructura
456	
457	
458	
459	
460	

[Tabla 80]

Ex	Estructura
461	
462	
463	
464	
465	

Ex	Estructura
466	
467	
468	
469	
470	

[Tabla 81]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
471		476	
472		477	
473		478	
474	Chiral 	479	
475		480	

[Tabla 82]

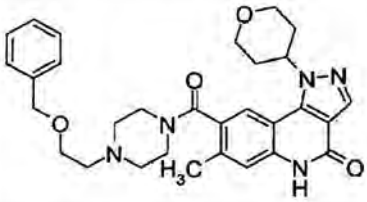
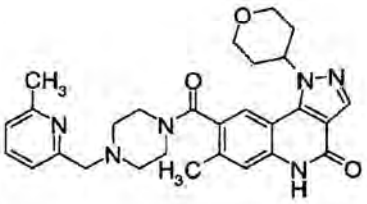
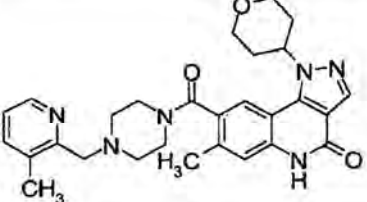
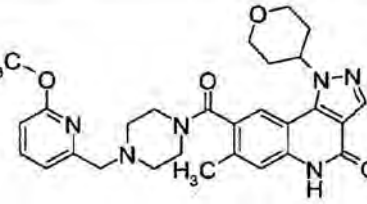
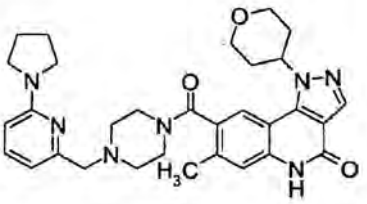
Ex	Estructura
481	
482	
483	
484	
485	Chiral

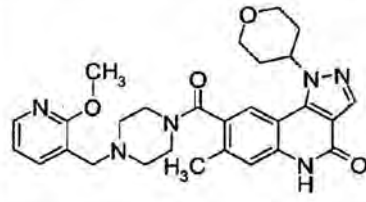
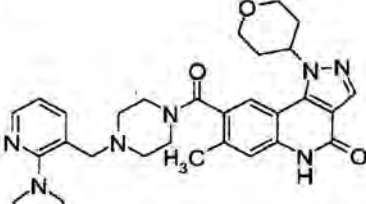
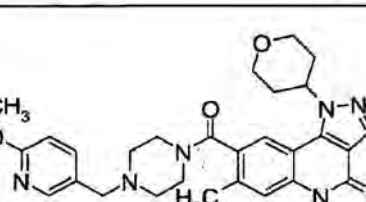
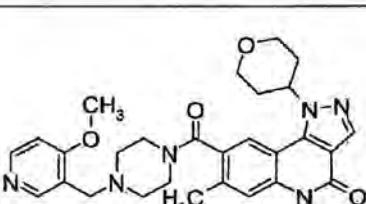
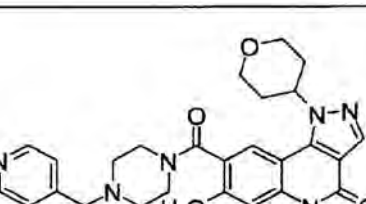
Ex	Estructura
486	Quiral
487	
488	
489	
490	

[Tabla 83]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
491		496	
492		497	
493		498	
494		499	
495		500	

[Tabla 84]

Ex	Estructura
501	
502	
503	
504	
505	

Ex	Estructura
506	
507	
508	
509	
510	

[Tabla 85]

Ex	Estructura
511	
512	
513	
514	
515	

Ex	Estructura
516	
517	
518	
519	
520	

[Tabla 86]

Ex	Estructura
521	
522	
523	
524	
525	

Ex	Estructura
526	
527	
528	
529	Quiral
530	Quiral

[Tabla 87]

Ex	Estructura
531	Quiral
532	Quiral
533	Quiral
534	Quiral

Ex	Estructura
535	Quiral
536	Quiral
537	Quiral

[Tabla 88]

Ex	Estructura
538	Quiral
539	Quiral
540	Quiral
541	Quiral

Ex	Estructura
542	Quiral
543	Quiral
544	Quiral
545	Quiral

[Tabla 89]

Ex	Estructura
546	Quiral
547	Quiral
548	Quiral
549	Quiral

Ex	Estructura
550	Quiral
551	Quiral
552	Quiral
553	Quiral

[Tabla 90]

Ex	Estructura
554	Quiral
555	Quiral
556	Quiral
557	Quiral

Ex	Estructura
558	Quiral
559	Quiral
560	Quiral
561	Quiral

[Tabla 91]

Ex	Estructura
562	Quiral
563	Quiral
564	Quiral
565	Quiral

Ex	Estructura
566	Quiral
567	Quiral
568	Quiral
569	Quiral

[Tabla 92]

Ex	Estructura
570	Quiral
571	Quiral
572	Quiral
573	Quiral

Ex	Estructura
574	Quiral
575	Quiral
576	Quiral
577	Quiral

[Tabla 93]

Ex	Estructura
578	Quiral
579	Quiral
580	Quiral
581	Quiral

Ex	Estructura
582	Quiral
583	Quiral
584	Quiral
585	Quiral

[Tabla 94]

Ex	Estructura
586	Quiral
587	Quiral
588	Quiral
589	Quiral

Ex	Estructura
590	Quiral
591	Quiral
592	Quiral
593	Quiral

[Tabla 95]

Ex	Estructura
594	Quiral
595	Quiral
596	Quiral
597	Quiral

Ex	Estructura
598	Quiral
599	Quiral
600	Quiral
601	Quiral

[Tabla 96]

Ex	Estructura
602	Quiral
603	Quiral
604	Quiral
605	Quiral

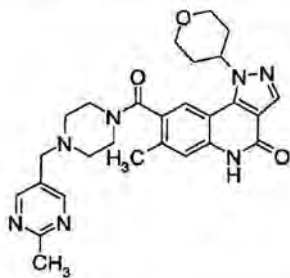
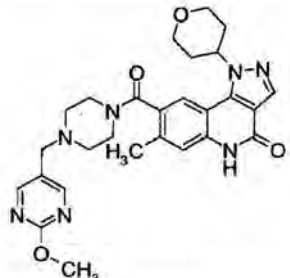
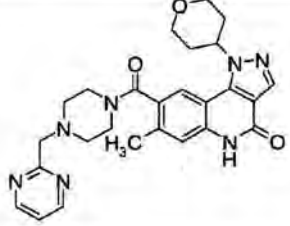
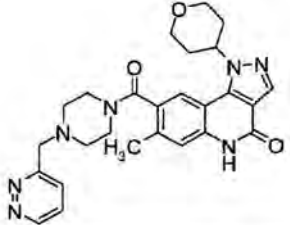
Ex	Estructura
606	Quiral
607	Quiral
608	Quiral
609	Quiral

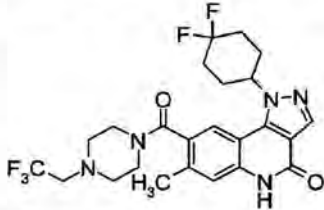
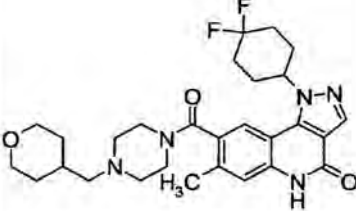
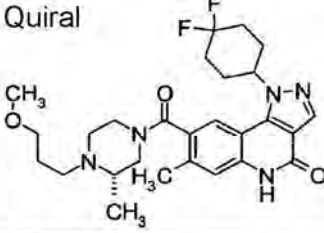
[Tabla 97]

Ex	Estructura
610	
611	
612	
613	

Ex	Estructura
614	
615	
616	

[Tabla 98]

Ex	Estructura
617	
618	
619	
620	

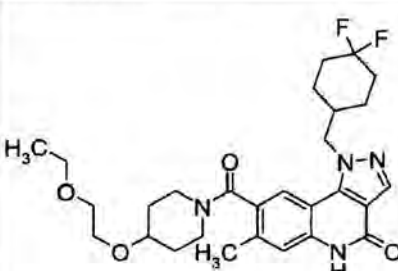
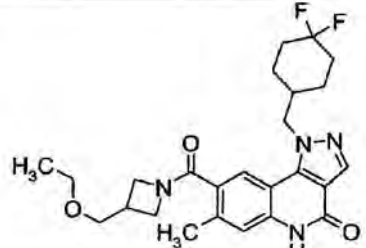
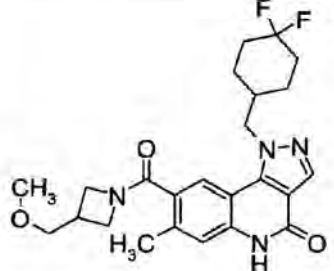
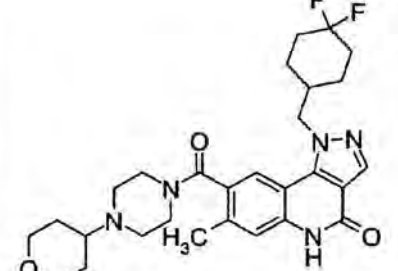
Ex	Estructura
621	
622	
623	Quiral 
624	Quiral 

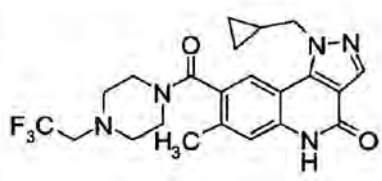
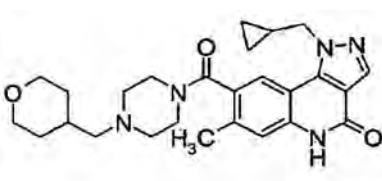
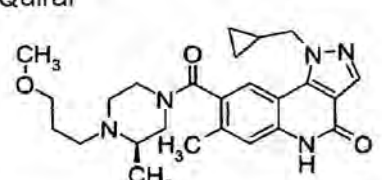
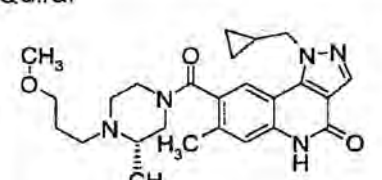
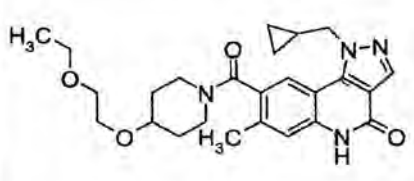
[Tabla 99]

Ex	Estructura
625	
626	
627	
628	

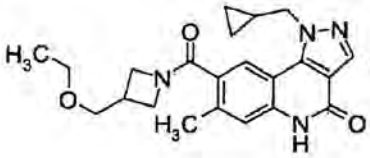
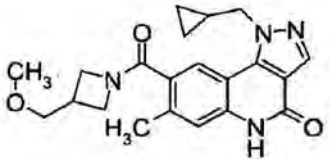
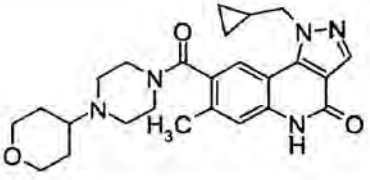
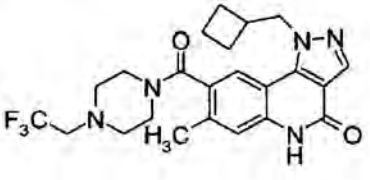
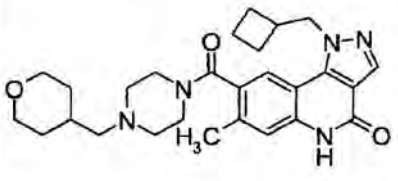
Ex	Estructura
629	
630	
631	Quiral
632	Quiral

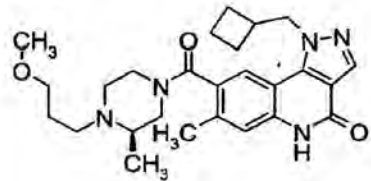
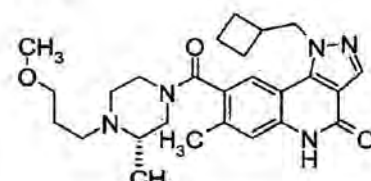
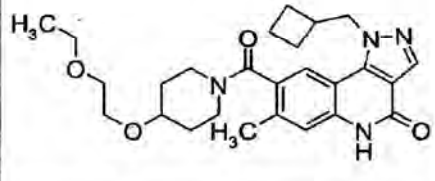
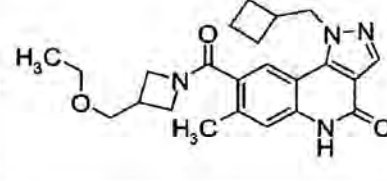
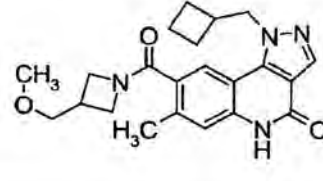
[Tabla 100]

Ex	Estructura
633	
634	
635	
636	

Ex	Estructura
637	
638	
639	Quiral 
640	Quiral 
641	

[Tabla 101]

Ex	Estructura
642	
643	
644	
645	
646	

Ex	Estructura
647	Quiral 
648	Quiral 
649	
650	
651	

[Tabla 102]

Ex	Estructura
652	
653	
654	Quiral
655	Quiral
656	

Ex	Estructura
657	
658	Quiral
659	Quiral
660	Quiral
661	Quiral

[Tabla 103]

Ex	Estructura	Ex	Estructura
662	Quiral	666	Quiral
663	Quiral	667	Quiral
664	Quiral	668	Quiral
665	Quiral	669	Quiral

[Tabla 104]

Ex	Estructura
670	Quiral
671	Quiral
672	Quiral
673	Quiral

Ex	Estructura
674	Quiral
675	Quiral
676	Quiral
677	Quiral

[Tabla 105]

Ej.	Sint.	Datos
1	1	ESI+: 433,2, 435,2 RMN-DMSO-d6: 1,65-1,95 (4H, m), 2,10-2,30 (4H, m), 3,12 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 5,5-5,6 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,58 (1H, s) pf: 291-294
2	2	ESI+: 487,4 RMN-DMSO-d6: 1,82-2,43 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,83-3,86 (10H, m), 3,86-4,12 (2H, m), 4,29-4,56 (2H, m), 5,16-5,33 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,64-7,71 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,74 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,85 (1H, s), 11,54 (1H, s) pf: 259-263
3	3	ESI+: 438,1
4	4	ESI+: 438,4 RMN-DMSO-d6: 0,89-1,92 (8H, m), 2,19-2,36 (3H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 2,71-2,90 (1H, m), 2,90-3,09 (1H, m), 3,14-4,24 (9H, m), 4,50-4,64 (1H, m), 5,93-6,01 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,24 (1H, s), 9,14-9,32 (1H, a s), 9,50-9,66 (1H, a s), 11,57 (1H, s)
5	5	ESI+: 466,3 RMN-DMSO-d6: 1,11 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,70-1,91 (4H, m), 2,02-2,40 (7H, m), 2,89-3,20 (1H, m), 3,24-3,44 (5H, m), 3,48-3,65 (4H, m), 3,76 (2H, m), 4,63 (1H, a.), 5,52 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,79-11,08 (1H, a.), 11,51 (1H, s)
6	6	ESI+: 439,3 RMN-DMSO-d6: 1,20-2,77 (8H, m), 2,29 (3H, s), 2,90-4,62 (9H, m), 5,13-5,35 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,82-7,99 (1H, a.), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s), 12,23-12,53 (1H, a.)
7	7	ESI+: 452,3 RMN-DMSO-d6: 0,81-1,94 (8H, m), 2,16-4,39 (19H, m), 4,48-4,72 (1H, m), 5,95-6,13 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,26 (1H, s), 11,58 (1H, s) pf: 195
8	8	ESI+: 515,0
9	9	ESI+: 556,2
10	10	ESI+: 586,2
11	1	ESI+: 457,3 RMN-DMSO-d6: 1,5-2,3 (8H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,94-4,06 (2H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 5,18-5,34 (1H, m), 7,08-7,40 (6H, m), 7,50 (1H, s), 8,16-8,33 (2H, m), 11,59 (1H, s) pf: 298-301

[Tabla 106]

Ej.	Sint.	Datos
12	1	ESI+: 449,2, 451,2 RMN-DMSO-d6: 2,03-2,28 (4H, m), 3,12 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,66-3,76 (2H, m), 3,97-4,13 (4H, m), 5,24-5,36 (1H, m), 7,15-7,6 (4H, m), 7,64 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,61 (1H, s) pf: 341-343
13	1	ESI+: 472,2 RMN-DMSO-d6: 1,97 (3H, s), 2,0-2,35 (8H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 5,15-5,35 (1H, m), 7,16-7,49 (6H, m), 7,52 (1H, s), 8,13-8,33 (2H, m), 11,58 (1H, s) pf: 183-186
14	1	ESI+: 477,2 RMN-DMSO-d6: 1,97-2,29 (4H, m), 3,45-4,63 (11H, m), 5,19-5,36 (1H, m), 7,05-7,65 (6H, m), 8,14-8,40 (2H, m), 11,60 (1H, s) pf: 293-296
15	1	ESI+: 446,3 RMN-DMSO-d6: 2,04-2,27 (4H, m), 3,09-3,16 (2H, m), 3,66-3,75 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,97-4,11 (4H, m), 5,24-5,34 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,79 (1H, s), 11,62 (1H, s) pf: 337-340
16	2	ESI+: 554,5 RMN-DMSO-d6: 1,13-2,15 (10H, m), 2,29 (3H, s), 2,89-4,09 (10H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 5,17-5,33 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,40-7,50 (3H, m), 7,53-7,65 (2H, m), 7,87-7,94 (1H, m), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 221-224
17	2	ESI+: 473,2 RMN-DMSO-d6: 1,50-2,60 (4H, m), 2,33 (3H, s), 3,28-4,00 (12H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 6,68 (1H, dd, J = 4,8, 7,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, s), 7,53-7,59 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,10-8,14 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,52 (1H, s) pf: 272-275
18	1	ESI+: 431,1 RMN-DMSO-d6: 1,68-1,93 (4H, m), 2,10-2,27 (4H, m), 2,53 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,07 (2H, t, J = 8,2 Hz), 5,41-5,50 (1H, m), 7,04 (1H, a s), 7,17 (1H, dd, J = 2,7, 8,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, s), 8,05 (1H, a), 8,32 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,45 (1H, s) pf: 321-323
19	1	ESI+: 433,3 RMN-DMSO-d6: 2,04-2,14 (2H, m), 2,14-2,29 (2H, m), 3,66-3,77 (2H, m), 3,99-4,06 (2H, m), 4,89 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,96 (2H, s), 5,25-5,35 (1H, m), 7,09-7,19 (1,5H, m), 7,25-7,30 (0,5H, m), 7,32-7,43 (1H, m), 7,53-7,61 (1H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,29-8,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,59 (1H, s) pf 312-318 (dec.)

[Tabla 107]

Ej.	Sint.	Datos
20	1	ESI+: 477,4 RMN-DMSO-d6: 1,95-2,29 (4H, m), 2,84-4,92 (11H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 7,01-7,64 (6H, m), 8,22-8,37 (2H, m), 11,60 (1H, s) pf: 174-176
21	2	ESI+: 486,4 RMN-DMSO-d6: 1,83-2,38 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,00-4,94 (11H, m), 4,16 (3H, s), 5,17-5,43 (1H, m), 7,17-8,26 (8H, m), 11,50, 11,57 (total 1H, both s) pf: 253-256
22	2	ESI+: 488,3 RMN-DMSO-d6: 1,46-2,20 (8H, m), 2,32 (3H, s), 3,15-4,35 (9H, m), 5,21-5,34 (1H, m), 6,77-6,87 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,35 (1H, s), 7,73 (1H, dt, J = 2,0, 7,1 Hz), 7,95 (1H, s), 8,13-8,19 (1H, m), 8,17 (1H, s), 11,52 (1H, s) pf:250-253
23	2	ESI+: 508,3 RMN-DMSO-d6: 1,11-2,34 (14H, m), 2,45 (3H, s), 3,21-3,74 (6H, m), 3,80-4,12 (8H, m), 5,37-5,49 (1H, m), 7,31 (1H, s), 8,17 (1H, m), 9,04-9,13 (1H, m), 10,23-10,40 (1H, m), 11,56 (1H, s) pf: 281-283
24	2	ESI+: 450,4 RMN-DMSO-d6: 1,37 (3H, s), 1,63-1,73 (4H, m), 2,00-2,30 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,50-2,64 (4H, m), 3,51-3,76 (4H, m), 3,93-4,14 (4H, m), 5,21-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,51 (1H, s)
25	2	ESI+: 478,4 RMN-DMSO-d6: 1,59-2,75 (19H, m), 3,02-4,21 (10H, m), 5,39-5,53 (1H, m), 7,31 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,90-9,00 (1H, m), 10,29-10,42 (1H, m), 11,55 (1H, s)
26	2	ESI+: 492,4 RMN-DMSO-d6: 1,18-1,33 (2H, m), 1,44-1,76 (6H, m), 1,84-2,04 (6H, m), 2,08-2,29 (4H, m), 2,45 (3H, s), 3,19-3,51 (4H, m), 3,58-3,70 (2H, m), 3,79-3,89 (2H, m), 3,97-4,09 (2H, m), 5,44-5,58 (1H, m), 7,31 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,86-8,99 (1H, m), 10,13-10,30 (1H, m), 11,55 (1H, s)
27	2	ESI+: 480,3 RMN-DMSO-d6: 1,32-1,46 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,91-2,12 (2H, m), 2,27-2,64 (6H, m), 2,29 (3H, s), 3,13-3,37 (5H, m), 3,56-4,10 (8H, m), 5,17-5,27 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
28	2	APCI/ESI+: 439,2 RMN-DMSO-d6: 0,89-2,16 (8H, m), 2,27 (3H, s), 2,69-4,24 (10H, m), 3,23 (3H, s), 4,51-4,66 (1H, m), 5,16-5,29 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 253-255

[Tabla 108]

Ej.	Sint.	Datos
29	2	ESI+: 424,2 RMN-DMSO-d6: 1,77-2,08 (4H, m), 2,42-279 (7H, m), 2,95-3,22 (4H, m), 3,27-3,49 (4H, m), 3,64-4,03 (4H, m), 5,54-5,69 (1H, m), 7,26 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,57-8,67 (1H, m), 10,84 (1H, a s), 11,48 (1H, s)
30	2	ESI+: 494,4 RMN-DMSO-d6: 0,97-1,28 (2H, m), 1,51-2,90 (16H, m), 3,09-4,38 (12H, m), 5,07-5,39 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,5 (1H, s)
31	2	ESI+: 466,4 RMN-DMSO-d6: 1,65-1,80 (1H, m), 1,89-4,21 (25H, m), 5,18-5,32 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
32	2	ESI+: 452,4 RMN-DMSO-d6: 1,68-2,44 (13H, m), 2,83-4,13 (14H, m), 4,54-4,74 (1H, m), 5,47-5,60 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,80-11,30 (1H, m), 11,51 (1H, s) pf: 245 (dec.)
33	2	ESI+: 486,4 RMN-DMSO-d6: 1,62-2,55 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,69-4,17 (13H, m), 4,33-4,68 (1H, m), 5,09-5,42 (1H, m), 6,98-7,40 (6H, m), 7,79-8,23 (2H, m), 11,44-11,56 (1H, m)
34	2	ESI+: 500,4 RMN-DMSO-d6: 0,73-0,97 (3H, m), 1,88-2,57 (10H, m), 2,42 (3H, s), 2,72-4,73 (7H, m), 5,07-5,41 (1H, m), 6,99-8,25 (8H, m), 11,48, 11,52 (total 1H, both s)
35	2	ESI+: 514,4 RMN-DMSO-d6: 1,50-2,45 (12H, m), 2,54-3,06 (6H, m), 2,60 (3H, s), 3,12-3,76 (4H, m), 3,87-4,11 (2H, m), 4,53-4,68 (1H, m), 5,17-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,84-7,95 (1H, m), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
36	5	ESI+: 478,4 RMN-DMSO-d6: 1,24-278 (19H, m), 2,99-4,17 (10H, m), 5,09-5,42 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,92-8,14 (1H, m), 8,20 (1H, s), 9,09 (0,5H, a s), 9,80 (0,5H, a s), 11,57 (1H, a s)
37	5	ESI+: 514,4 RMN-DMSO-d6: 1,85-2,70 (18H, m), 3,14-3,46 (2H, m), 3,58-3,77 (2H, m), 3,94-4,14 (2H, m), 5,08-5,28 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,35 (2H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,40-7,47 (2H, m), 8,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,25-8,36 (1H, m), 11,50 (1H, s)
38	2	ESI+: 474,3 RMN-DMSO-d6: 2,0-2,1 (4H, m), 2,33 (3H, s), 3,28-3,38 (2H, m), 3,55-4,00 (10H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 6,67 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,38 (2H, d, J = 4,8 Hz), 11,52 (1H, s)

[Tabla 109]

Ej.	Sint.	Datos
39	2	ESI+: 438,1 RMN-DMSO-d6: 1,73-2,05 (4H, m), 2,18-3,94 (20H, m), 4,56-4,77 (1H, m), 5,42-5,63 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,18 (1H, s), 9,88-10,40 (1H, m), 11,50 (1H, s)
40	2	ESI+: 439,0 RMN-DMSO-d6: 1,08-2,54 (14H, m), 2,89-4,35 (11H, m), 5,12-5,34 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, a s)
41	2	ESI+: 465,3 RMN-DMSO-d6: 0,09-0,21 (2H, m), 0,38-0,48 (2H, m), 0,89-1,04 (1H, m), 1,19-2,59 (11H, m), 2,89-4,35 (11H, m), 5,15-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 206-208
42	2	ESI+: 452,4
43	2	ESI+: 498,4 pf: 274 (dec.)
44	2	ESI+: 489,3 RMN-DMSO-d6: 1,36-2,71 (11H, m), 3,00-4,40 (9H, m), 5,16-5,39 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,89-8,04 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,60-8,61 (2H, m), 11,5 (1H, s)
45	2	ESI+: 474,3 RMN-DMSO-d6: 1,80-2,52 (9H, m), 3,13-4,17 (8H, m), 5,16-5,35 (1H, m), 5,39-5,47 (0,5H, m), 5,54-5,67 (0,5H, m), 6,75-6,84 (1 H, m), 6,90-6,98 (0,5H, m), 6,99-7,07 (0,5H, m), 7,26-7,38 (1H, m), 7,65-7,81 (1H, m), 7,92-8,08 (1,5H, m), 8,11-8,27 (1,5H, m), 11,43-11,56 (1H, m)
46	2	ESI+: 502,4 RMN-DMSO-d6: 1,37-2,53 (14H, m), 3,02-4,40 (8H, m), 5,13-5,38 (2H, m), 6,19-5,76 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,47-7,58 (1H, m), 7,89-8,00 (2H, m), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
47	2	ESI+: 530,3 RMN-DMSO-d6: 1,60-2,64 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,76-4,14 (14H, m), 3,11 (3H, s), 4,34-4,66 (1H, m), 5,11-5,39 (1H, m), 7,00-7,52 (6H, m), 7,80-8,02 (1H, m), 8,08-8,23 (1H, m), 11,44-11,56 (1H, m) pf: 218-220
48	2	ESI+: 474,2 RMN-DMSO-d6: 1,68-2,50 (6H, m), 3,00-4,20 (6H, m), 3,16 (3H, s), 4,36-4,84 (2H, m), 5,10-5,35 (2H, m), 7,25-7,50 (2H, m), 7,83-8,11 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,68 (1H, s), 11,52 (1H, s) pf: 266-268

[Tabla 110]

Ej.	Sint.	Datos
49	2	ESI+: 487,2 RMN-DMSO-d6: 1,89-2,53 (7H, m), 1,95 (3H, s), 2,79-4,15 (10H, m), 4,34-4,68 (1H, m), 5,07-5,37 (1H, m), 7,19-7,69 (2H, m), 7,77-8,00 (2H, m), 8,07-8,21 (1H, m), 8,37-8,68 (2H, m), 11,42-11,55 (1H, m) pf: 255-257
50	2	ESI+: 474,3 RMN-DMSO-d6 (measured a 60°C): 2,01-2,31 (4H, m), 2,34 (3H, s), 3,22-4,10 (12H, m), 5,16-5,25 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,85-7,89 (1H, m), 7,92 (1H, s), 8,07-8,11 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,29-8,33 (1H, m), 11,34 (1H, s)
51	2	ESI+: 473,3 RMN-DMSO-d6: 1,48-2,62 (7H, m), 3,00-4,31 (12H, m), 5,19-5,31 (1H, m), 6,79-6,86 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,13-8,23 (3H, m), 11,53 (1H, s)
52	2	ESI+: 478,4 RMN-DMSO-d6: 1,01-1,29 (2H, m), 1,48-2,71 (16H, m), 3,07-4,04 (12H, m), 5,43-5,56 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,46 (1H, s)
53	2	ESI+: 453,4 RMN-DMSO-d6: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98-2,60 (13H, m), 2,87-4,39 (11H, m), 5,14-5,33 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 216-218
54	2	ESI+: 469,4 RMN-DMSO-d6: 1,11-2,55 (11H, m), 2,93-4,24 (16H, m), 5,17-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
55	2	ESI+: 464,4 RMN-DMSO-d6: 1,01-4,14 (28H, m), 5,47-5,58 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,5 (1H, s)
56	2	ESI+: 453,4 RMN-DMSO-d6: 0,74-1,40 (5H, m), 1,46-2,55 (10H, m), 2,61-3,75 (9H, m), 3,80-4,12 (2H, m), 4,43-4,75 (1H, m), 5,12-5,35 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf: 243
57	2	ESI+: 515,4 RMN-DMSO-d6: 1,84-2,43 (6H, m), 2,51 (3H, s), 2,80-4,07 (16H, m), 5,22-5,34 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,95-8,06 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,91 (1H, s), 11,55 (1H, s) pf: 254-256
58	2	ESI+: 464,4 RMN-DMSO-d6: 1,27-1,48 (2H, m), 1,58-1,94 (6H, m), 1,94-2,76 (10H, m), 2,30 (3H, s), 3,07-3,38 (3H, m), 3,54-3,95 (4H, m), 5,40-5,57 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,46 (1H, s) pf: 263-265

[Tabla 111]

Ej.	Sint.	Datos
59	2	ESI+: 479,4 RMN-DMSO-d6: 0,05-0,21 (2H, m), 0,31-0,52 (2H, m), 0,78-4,18 (24H, m), 4,45-4,58 (1H, m), 5,11-5,33 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
60	2	ESI+: 485,4 RMN-DMSO-d6: 0,82-1,43 (5H, m), 1,48-3,78 (19H, m), 3,81-4,20 (2H, m), 4,48-4,90 (2H, m), 5,16-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
61	5	ESI+: 494,3 RMN-DMSO-d6: 1,62-1,74 (8H, m), 2,06-2,27 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,74 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,45 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,55-3,71 (6H, m), 4,04 (2H, m), 5,20 (1H, m), 7,30 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,33 (1H, t, J = 6,2 Hz), 11,52 (1H, s)
62	5	ESI+: 464,4 RMN-DMSO-d6: 1,53 (1H, m), 1,70-1,93 (6H, m), 1,99-2,41 (10H, m), 2,89-3,23 (2H, m), 3,40-3,67 (7H, m), 4,29 (1H, m), 4,62 (1H, m), 5,53 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,60-10,86 (1H, a), 11,51 (1H, s)
63	2	ESI+: 482,2 RMN-DMSO-d6: 1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,90 (2H, m), 1,92-2,10 (4H, m), 2,26-2,38 (6H, m), 2,29 (3H, s), 3,00-4,07 (12H, m), 5,18-5,28 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 217-219
64	2	ESI+: 496,3 RMN-DMSO-d6: 1,05 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,19-1,34 (2H, m), 1,54-1,66 (2H, m), 1,90-2,39 (4H, m), 2,29 (3H, s), 3,02-4,07 (15H, m), 5,16-5,28 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 122-124
65	2	ESI+: 479,2 RMN-DMSO-d6: 0,77-1,68 (10H, m), 1,71-4,11 (18H, m), 4,54-4,70 (1H, m), 5,15-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
66	2	ESI+: 453,2 RMN-DMSO-d6: 0,69-3,56 (22H, m), 3,56-3,80 (2H, m), 3,83-4,18 (2H, m), 4,43-4,70 (1H, m), 5,11-5,35 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf: 241-242
67	2	ESI+: 466,2 pf: 234-236
68	2	ESI+: 464,2

[Tabla 112]

Ej.	Sint.	Datos
69	2	ESI+: 466,2 RMN-DMSO-d6: 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,69-2,78 (10H, m), 2,58 (3H, s), 3,07-3,80 (14H, m), 5,49-5,57 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,50 (1H, s)
70	2	ESI+: 452,4 RMN-DMSO-d6: 1,10 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,83-2,06 (4H, m), 2,23-2,62 (7H, m), 3,10-3,68 (14H, m), 5,51-5,61 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,51 (1H, s)
71	2	ESI+: 508,3 RMN-DMSO-d6: 1,80-2,63 (9H, m), 3,12-3,46 (2H, m), 3,50-4,11 (6H, m), 5,14-5,34 (1H, m), 5,36-5,47 (0,5H, m), 5,50-5,68 (0,5H, m), 6,80-6,91 (1H, m), 7,25-7,38 (1H, m), 7,75-9,37 (4H, m), 11,42-11,59 (1H, m)
72	2	ESI+: 508,3 RMN-DMSO-d6: 1,85-2,64 (9H, m), 3,20-4,10 (8H, m), 5,18-5,34 (1H, m), 5,36-5,44 (0,5H, m), 5,50-5,61 (0,5H, m), 6,80-6,91 (1H, m), 6,97-7,38 (2H, m), 7,77-8,30 (3H, m), 11,45-11,56 (1H, m)
73	2	ESI+: 439,3
74	2	ESI+: 512,4 RMN-DMSO-d6: 1,96-3,78 (21H, m), 3,89-4,05 (2H, m), 5,17-5,31 (1H, m), 7,17-7,37 (6H, m), 7,95 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
75	2	ESI+: 411,3
76	2	ESI+: 471,4
77	2	ESI+: 510,2 RMN-DMSO-d6: 1,10 (9H, s), 1,52-1,62 (2H, m), 1,89-2,54 (10H, m), 2,30 (3H, s), 3,10-3,36 (2H, m), 3,51-4,08 (8H, m), 5,18-5,28 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 238-240
78	2	ESI+: 411,2 RMN-DMSO-d6: 1,97-2,15 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,76-2,87 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,52 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,65-3,83 (4H, m), 3,96-4,17 (4H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,32 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,51 (1H, s)
79	2	ESI+: 452,4 RMN-DMSO-d6: 1,37-1,60 (2H, m), 1,61-1,81 (2H, m), 1,81-2,05 (2H, m), 2,06-4,15 (21H, m), 4,47-4,76 (1H, m), 5,49-5,64 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,71-11,15 (1H, m), 11,51 (1H, s) pf: 161-163
80	2	ESI+: 474,2
81	2	ESI+: 467,4

[Tabla 113]

Ej.	Sint.	Datos
82	5	ESI+: 452,3 RMN-DMSO-d6: 1,10 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,85-2,05 (2H, m), 2,24-2,39 (4H, m), 2,51-2,62 (4H, m), 2,69-3,21 (2H, m), 3,30-3,65 (7H, m), 3,74 (2H, m), 4,65 (1H, m), 5,56 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,45-10,75 (1H, a.), 11,52 (1H, s)
83	5	ESI+: 450,2 RMN-DMSO-d6: 1,45-1,59 (1H, m), 1,73-2,10 (5H, m), 2,25-2,40 (4H, m), 2,49-2,63 (4H, m), 2,67-3,23 (4H, m), 3,28-3,65 (4H, m), 3,72 (1H, m), 3,82 (1H, m), 4,31 (1H, m), 4,63 (1H, m), 5,57 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,61-10,92 (1H, a.), 11,52 (1H, s)
84	2	ESI+: 482,2 RMN-DMSO-d6: 1,46-2,56 (11H, m), 2,73-4,09 (15H, m), 3,23 (3H, s), 4,56-4,72 (1H, m), 5,21-5,32 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,55 (1H, s) pf:240-242
85	7	ESI+: 494,3 RMN-DMSO-d6: 1,88-2,43 (8H, m), 2,50 (3H, s), 2,69-4,22 (15H, m), 3,57 (3H, s), 4,51-4,71 (1H, m), 5,17-5,30 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,52 (1H, s)
86	2	ESI+: 425,3 RMN-DMSO-d6: 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,97-2,34 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,76-2,87 (1H, m), 3,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,55 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 3,96-4,17 (4H, m), 5,21-5,31 (1H, m), 7,32 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,51 (1H, s) pf: 226-228
87	2	ESI+: 451,3 RMN-DMSO-d6: 1,27-2,19 (11H, m), 2,22-2,58 (4H, m), 3,06-3,48 (3H, m), 3,53-4,28 (7H, m), 5,14-5,38 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,83-8,00 (1H, m), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
88	2	ESI+: 467,4 RMN-DMSO-d6: 0,72-1,37 (4H, m), 1,38-1,69 (4H, m), 1,70-1,87 (1H, m), 1,87-2,16 (3H, m), 2,18-2,56 (4H, m), 2,62-3,02 (2H, m), 3,10-3,53 (6H, m), 3,56-3,79 (2H, m), 3,82-4,14 (2H, m), 4,38-4,72 (1H, m), 5,08-5,36 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
89	2	ESI+: 467,3
90	2	ESI+: 466,2 RMN-DMSO-d6: 1,48-1,59 (2H, m), 1,69-2,02 (8H, m), 2,23-2,40 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,80-3,68 (11H, m), 3,23 (3H, s), 4,68-4,81 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,52 (1H, s) pf: 178-180

[Tabla 114]

Ej.	Sint.	Datos
91	2	ESI+: 501,2 RMN-DMSO-d6: 0,75-1,06 (3H, m), 1,57-2,66 (10H, m), 2,42 (3H, s), 2,78-4,78 (7H, m), 5,05-5,44 (1H, m), 7,18-7,76 (2H, m), 7,76-8,05 (2H, m), 8,05-8,78 (3H, m), 11,45-11,55 (1H, m) pf: 272-274
92	2	ESI+: 439,2
93	2	ESI+: 453,2
94	2	ESI+: 475,0 RMN-DMSO-d6: 1,12-1,83 (2H, m), 1,88-2,61 (9H, m), 2,92-4,31 (11H, m), 5,11-5,36 (1H, m), 5,93-6,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,5 (1H, a s)
95	2	ESI+: 471,3 RMN-DMSO-d6: 1,10-2,55 (14H, m), 2,84-4,32 (11H, m), 4,64-4,75 (0,5H, m), 4,76-4,88 (0,5H, m), 5,16-5,33 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 209-210
96	2	APCI/ESI+: 466,3 RMN-DMSO-d6: 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,76-2,02 (8H, m), 2,25-2,38 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,80-2,95 (1H, m), 3,08-3,65 (4H, m), 3,78-3,92 (6H, m), 4,65-4,85 (3H, s), 7,34 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,51 (1H, s)
97	2	ESI+: 452,2 RMN-DMSO-d6: 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-2,03 (6H, m), 2,25-2,48 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,80-2,92 (1H, m), 3,12-3,39 (6H, m), 3,20 (3H, s), 3,56-3,80 (2H, m), 4,57-4,95 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,47 (1H, s) pf: 186-188
98	5	ESI+: 480,2 RMN-DMSO-d6: 1,12 (6H, s), 1,70-1,96 (6H, m), 2,01-2,43 (7H, m), 2,84-2,91 (1H, m), 3,04-3,16 (5H, m), 3,35-3,46 (3H, m), 3,48-3,70 (3H, m), 4,59-4,72 (1H, m), 5,53 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,13 (1H, s), 11,03-11,34 (1H, a.), 11,51 (1H, s)
99	5	ESI+: 496,2 RMN-DMSO-d6: 1,13 (6H, s), 1,81-2,13 (4H, m), 2,24-2,44 (3H, m), 2,77-2,96 (1H, m), 3,00-3,15 (5H, m), 3,35-3,80 (10H, m), 3,90-4,09 (2H, m), 4,59-4,60 (1H, m), 5,27 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,89-11,31 (1H, a.), 11,55 (1H, s)
100	5	ESI+: 452,2 RMN-DMSO-d6: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 (2H, m), 1,58-1,74 (2H, m), 1,88-2,17 (3H, m), 2,22-2,45 (4H, m), 2,78-2,94 (1H, m), 2,98-3,14 (3H, m), 3,28-3,80 (7H, m), 3,91-4,08 (2H, m), 4,59-4,72 (1H, m), 5,27 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,85-11,27 (1H, a.), 11,55 (1H, s)

[Tabla 115]

Ej.	Sint.	Datos
101	2	ESI+: 474,2
102	2	ESI+: 409,3
103	2	ESI+: 452,4 RMN-DMSO-d6: 0,31-0,61 (4H, m), 1,20-1,36 (1H, m), 1,41-1,61 (2H, m), 1,64-1,85 (2H, m), 2,21-2,44 (3H, m), 2,76-3,90 (14H, m), 4,41-4,94 (3H, m), 7,35 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,12 (1H, s), 10,51-10,98 (1H, m), 11,52 (1H, s) pf: 207-208
104	2	ESI+: 438,2 RMN-DMSO-d6: 0,32-0,60 (4H, m), 1,22-1,38 (1H, m), 1,86-2,07 (2H, m), 2,20-2,44 (3H, m), 2,76-2,87 (14H, m), 4,41-4,97 (3H, m), 7,35 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,72-11,20 (1H, m), 11,53 (1H, s)
105	5	ESI+: 496,2 ESI+: 496,2 RMN-DMSO-d6: 1,11 (9H, s), 1,56 (2H, m), 2,06-2,23 (1H, a.), 2,30 (3H, s), 2,30-2,42 (5H, m), 2,46-2,71 (4H, m), 3,12-3,25 (2H, m), 3,88-4,29 (4H, m), 5,81 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87-7,99 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
106	5	ESI+: 487,2 RMN-DMSO-d6: 1,00-1,39 (4H, m), 1,87-4,96 (14H, m), 2,33 (3H, s), 5,25 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,86-8,03 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,19 (1H, s), 11,55 (1H, s)
107	2	ESI+:496,2 RMN-DMSO-d6: 1,11 (3H, t, J = 12,8 Hz), 1,46-2,47 (14H, m), 2,78-3,81 (12H, m), 3,92-4,07 (2H, m), 4,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,26-5,31 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,55 (1H, s)
108	2	ESI+:510,3 RMN-DMSO-d6: 1,10-2,41 (20H, m), 2,96-4,14 (13H, m), 4,62 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,21-5,38 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,54 (1H, s)
109	2	ESI+:510,3 RMN-DMSO-d6: 1,11-2,40 (20H, m), 2,85-4,70 (14H, m), 5,27 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,98 (1H, m), 8,19 (1H, s), 11,55 (1H, s)
110	2	ESI+: 452,2 RMN-DMSO-d6: 0,99 (6H, d, J = 8,0 Hz), 1,74-3,81 (19H, m), 3,84-4,20 (2H, m), 4,45-4,77 (1H, m), 5,16-5,38 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,19 (1H, s), 9,91-10,65 (1H, m), 11,55 (1H, s)
111	2	ESI+:496,3 RMN-DMSO-d6: 0,95-2,54 (14H, m), 2,70-4,20 (17H, m), 4,31-4,77 (1H, m), 5,04-5,40 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,88-8,09 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,33-11,10 (1H, m), 11,45-11,67 (1H, m)

[Tabla 116]

Ej.	Sint.	Datos
112	2	ESI+:496,3 RMN-DMSO-d6: 0,94-2,59 (14H, m), 2,74-4,15 (17H, m), 4,34-4,79 (1H, m), 5,07-5,39 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,90-8,08 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,36-11,07 (1H, m), 11,50-11,60 (1H, m)
113	2	ESI+:519,4 RMN-DMSO-d6: 0,81-2,60 (13H, m), 2,62-4,14 (9H, m), 4,23-4,72 (2H, m), 5,22 (1H, m), 6,65-6,57 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,85-7,99 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,52 (1H, m) pf:168
114	2	ESI+: 496,4 RMN-DMSO-d6: 1,08-5,40 (33H, m), 7,36 (1H, s), 7,91-8,10 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,30-10,72 (1H, m), 11,55 (1H, s)
115	2	ESI+: 496,3 RMN-DMSO-d6: 1,05-4,32 (31H, m), 4,51-4,78 (0,5H, m), 4,91-5,40 (1,5H, m), 7,36 (1H, s), 7,92-8,11 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,41-10,87 (1H, m), 11,55 (1H, s)
116	2	ESI+:528,3 RMN-DMSO-d6: 1,01-1,98 (8H, m), 2,16-3,07 (7H, m), 3,16-4,12 (2H, m), 4,40-4,08 (7H, m), 4,33-4,69 (3H, m), 5,90-6,08 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,42-7,51 (3H, m), 7,56-7,67 (2H, m), 7,80-7,89 (1H, m), 8,22-8,33 (1H, m), 11,55 (1H, s)
117	2	ESI+: 482,4 RMN-DMSO-d6: 0,79-4,18 (29H, m), 4,26-4,70 (1H, m), 5,00-5,44 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,89-8,06 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,53-11,16 (1H, m), 11,50-11,60 (1H, m)
118	2	ESI+:496,4 RMN-DMSO-d6: 1,04 (6H, s), 1,37-1,48 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 1,83-1,94 (4H, m), 2,22 (4H, q, J = 6,8 Hz), 2,49-2,51 (2H, m), 2,77-2,84 (2H, m), 3,17-3,21 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,24-3,33 (2H, m), 4,03 (3H, s), 5,33-5,41 (1H, m), 7,19 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,38 (1H, m), 8,86 (1H, s), 11,48 (1H, s)
119	2	ESI+:468,4 RMN-DMSO-d6: 1,04 (6H, s), 1,71-1,82 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,19-2,27 (4H, q, J = 5,6 Hz), 2,52-2,54 (4H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 3,63 (4H, m), 4,05 (3H, s), 5,34-5,42 (1H, m), 7,18 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,38 (1H, m), 8,84 (1H, s), 11,48 (1H, s) pf: 279
120	2	ESI+:515,4 RMN-DMSO-d6: 1,67-1,80 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,18-2,24 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,52-2,56 (4H, m), 2,88 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,96 (3H, s), 4,61 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,34-5,43 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,64 (1H, m), 8,70 (1H, s), 11,47(1H,s) pf: 210

[Tabla 117]

Ej.	Sint.	Datos
121	2	ESI+: 482,4 RMN-DMSO-d6: 0,86-4,16 (29H, m), 4,30-4,78 (1H, m), 4,98-5,42 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,89-8,06 (1H, m), 8,18 (1H, s), 10,33-11,11 (1H, m), 11,0-11,57 (1H, m)
122	2	ESI+: 468,3 RMN-DMSO-d6: 1,67-2,27 (10H, m), 2,78-3,71 (13H, m), 3,82-3,93 (3H, m), 4,61 (2H, d, J = 13,6 Hz), 5,40-5,47 (1H, m), 7,13 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,10 (1H, s), 10,94 (1H, a s), 11,46 (1H, s)
123	2	ESI+: 482,3 RMN-DMSO-d6: 1,49-1,59 (2H, m), 1,65-1,90 (6H, m), 2,06-2,24 (4H, m), 2,41-2,56 (6H, m), 2,79-2,97 (1H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,83-3,92 (3H, s), 4,55-4,65 (1H, m), 5,40-5,48 (1H, m), 7,13 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,10 (1H, s), 10,85 (1H, a s), 11,46 (1H, s)
124	2	ESI+: 496,4 RMN-DMSO-d6: 1,07-2,27 (15H, m), 2,97-3,81 (12H, m), 3,81-3,98 (3H, m), 4,37-4,61 (1H, m), 5,38-5,53 (1H, m), 7,14 (1H, s), 8,05-8,09 (1H, m), 8,11 (1H, s), 10,68-11,02 (1H, m), 11,46 (1H, s)
125	2	ESI+: 510,3 RMN-DMSO-d6: 1,09-1,85 (8H, m), 2,06-2,61 (5H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,23-3,30 (5H, m), 3,39 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,62-3,76 (2H, m), 3,73-4,21 (4H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 5,71-5,83 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,15 (1H, s), 11,55 (1H, s)
126	2	ESI+: 496,4 RMN-DMSO-d6: 1,31-4,10 (32H, m), 5,22-5,35 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,97-8,06 (1H, m), 8,18 (1H, s), 10,90-11,14 (1H, m), 11,53 (1H, s)
127	2	ESI+: 496,4 RMN-DMSO-d6: 1,31-4,10 (32H, m), 5,23-5,34 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,96-8,06 (1H, m), 8,18 (1H, s), 10,74-10,96 (1H, m), 11,52 (1H, s)
128	2	ESI+: 492,3 RMN-DMSO-d6: 1,80-2,65 (7H, m), 2,80-4,29 (15H, m), 4,52-4,82 (1H, m), 5,21-5,35 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,33-11,80 (2H, m) pf: 174-176
129	2	ESI+: 510,4 RMN-DMSO-d6: 0,91-4,11 (33H, m), 4,28-4,79 (1H, m), 5,01-5,38 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,90-8,10 (1H, m), 8,14-8,30 (1H, m), 10,92-11,79 (2H, m)
130	2	ESI+: 510,4 RMN-DMSO-d6: 0,77-5,15 (35H, m), 7,35 (1H, s), 7,80-8,07 (1H, m), 8,10-8,20 (1H, m), 11,22-11,97 (2H, m)
131	2	ESI+: 506,4 RMN-DMSO-d6: 1,90-4,20 (25H, m), 5,23-5,35 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,96-8,08 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,52 (1H, s), 11,55-11,67 (1H, m)

[Tabla 118]

Ej.	Sint.	Datos
132	2	ESI+:506,4 RMN-DMSO-d6: 1,91-4,18 (25H, m), 5,24-5,38 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,97-8,08 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,52 (1H, s), 11,71-11,89 (1H, m)
133	2	ESI+: 504,2 RMN-DMSO-d6: 1,86-5,70 (27H, m), 7,36 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,54(1H,s) pf: 212-213
134	2	ESI+: 474,2 RMN-DMSO-d6: 1,76-4,51 (24H, m), 5,46-5,63 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,05 (1H, s)
135	2	ESI+: 496,3 RMN-DMSO-d6: 1,10-2,57 (13H, m), 2,4-4,20 (18H, m), 4,46-4,87 (1H, m), 5,11-5,42 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,19 (1H, s), 10,36-10,91 (1H, s), 11,54 (1H, s)v
136	2	ESI+: 494,3 RMN-DMSO-d6: 0,50-0,84 (4H, m), 1,93-2,46 (7H, m), 2,80-5,40 (10H, m), 7,36 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,18 (1H, s), 10,35-10,82 (1H, m), 11,55 (1H, s)
137	2	ESI+: 466,3 RMN-DMSO-d6: 0,92-2,15 (28H, m), 4,41-4,82 (1H, m), 5,45-5,73 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, s), 10,83-11,03 (0,5H, m), 11,10-11,36 (0,5H, m), 11,52 (1H, s)
138	2	ESI+:514,4 RMN-DMSO-d6: 1,02-1,35 (1H, m), 1,59-2,57 (14H, m), 2,80-3,82 (10H, m), 3,88-4,13 (2H, m), 4,50-4,84 (1H, m), 5,14-5,38 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,54 (1H, s) pf: 210
139	2	ESI+:506,4 RMN-DMSO-d6: 1,24-1,30 (1H, m), 1,88-2,60 (10H, m), 2,75-3,81 (11H, m), 3,91-4,10 (2H, m), 4,59-4,73 (1H, m), 5,18-5,33 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,04-11,44 (1H, m), 11,55 (1H, s) pf:192
140	2	ESI+: 491,2
141	5	ESI+: 439,1 RMN-DMSO-d6: 0,90-1,20 (2H, m), 1,09 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,87 (4H, m), 2,23-2,36 (6H, m), 2,56-3,09 (4H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,86-4,36 (4H, m), 4,59 (1H, m), 5,82 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,86-8,00 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,51 (1H, s)

[Tabla 119]

Ej.	Sint.	Datos
142	5	ESI+: 468,1 RMN-DMSO-d6: 0,70-1,20 (2H, m), 1,47 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,08-2,70 (10H, m), 3,20 (3H, s), 3,30 (2H, m), 3,50-4,26 (4H, m), 5,81 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87-7,98 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,52 (1H, s)
143	2	ESI+:520,4 RMN-DMSO-d6: 1,76-4,21 (27H, m), 5,23-5,38 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,97-8,09 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,52 (1H, s)
144	2	ESI+:520,4 RMN-DMSO-d6: 1,78-4,11 (27H, m), 5,23-5,38 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,98-8,07 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,52 (1H, s)
145	2	ESI+:494,4 RMN-DMSO-d6: 1,45-2,54 (15H, m), 2,95-3,41 (9H, m), 3,45-4,08 (4H, m), 4,17-5,00 (2H, m), 5,13-5,63 (1H, m), 7,29-7,39 (1H, m), 7,94-8,01 (1H, m), 8,15-8,24 (1H, m), 11,49-11,57 (1H, m) pf:203
146	2	ESI+:466,4 RMN-DMSO-d6: 0,96-2,10 (10H, m), 2,19-3,95 (19H, m), 4,33-4,78 (1H, m), 5,34-5,68 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,89-8,10 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,50-11,00 (1H, a s), 11,51 (1H, s)
147	2	ESI+:472,2 RMN-DMSO-d6: 1,98-2,38 (4H, m), 2,49 (3H, s), 3,10-4,41 (15H, m), 5,27-5,41 (1H, m), 7,32 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,51 (1H,s)
148	5	ESI+: 439,4 0,90-1,20 (2H, m), 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,87 (4H, m), 2,23-2,36 (3H, m), 2,56-3,09 (4H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,86-4,36 (4H, m), 4,59 (1H, m), 5,81 (1H,m), 7,33 (1H, s), 7,85-7,98 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
149	5	ESI+: 468,1 0,70-1,20 (2H, m), 1,47 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,08-2,70 (10H, m), 3,20 (3H, s), 3,30 (2H, m), 3,50-4,26 (4H, m), 5,81 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87-7,98 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,51 (1H, s)
150	2	ESI+:492,2 RMN-DMSO-d6: 0,79-4,73 (23H, m), 5,11-5,48 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,86-8,10 (1H, m), 8,19 (1H, s), 11,48-11,56 (1H, m)
151	2	ESI+: 517,2 RMN-DMSO-d6: 1,74-2,51 (12H, m), 2,95-4,31 (9H, m), 4,72-7,82 (1H, m), 5,04-5,36 (1H, m), 6,27-6,51 (1H, m), 7,22-7,47 (2H, m), 7,85-8,08 (1H, m), 8,13-8,20 (1H, m), 11,47-11,55 (1H, m) pf: 224

[Tabla 120]

Ej.	Sint.	Datos
152	2	ESI+: 507,2 RMN-DMSO-d6: 0,80-1,42 (5H, m), 1,48-2,56 (7H, m), 2,60-3,10 (2H, m), 3,14-3,51 (5H, m), 3,60-3,78 (2H, m), 3,86-4,12 (2H, m), 4,49-4,61 (1H, m), 5,30-5,41 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,08-8,17 (1H, m), 8,26-8,30 (1H, m), 11,80 (1H, s)
153	2	ESI+:536,3
154	2	ESI+: 496,4 RMN-DMSO-d6: 1,07-1,88 (10H, m), 1,97-4,94 (22H, m), 7,35 (1H, s), 7,88-8,08 (1H, m), 8,14 (1H, s), 10,83-11,34 (1H, m), 11,55 (1H, s)
155	2	ESI+: 506,4 RMN-DMSO-d6: 1,18-5,00 (26H, m), 7,35 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,13 (1H, s), 11,54 (1H, s)
156	2	ESI+: 493,3, RMN-DMSO-d6: 1,25-2,63 (11H, m), 2,97-4,37 (11H, m), 5,15-5,33 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
157	2	ESI+:480,4 RMN-DMSO-d6: 0,93-2,13 (12H, m), 2,28-3,97 (19H, m), 4,20-4,80 (1H, m), 5,28-5,77 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,80-8,10 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,45-11,12 (1H, m), 11,49 (1H, s)
158	2	ESI+:508,4
159	2	ESI+: 508,4
160	2	ESI+: 546,4
161	2	ESI+: 462,4 RMN-DMSO-d6: 1,76-2,07 (2H, m), 2,13-3,79 (18H, m), 4,44-4,82 (1H, m), 5,44-5,63 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,51 (1H, s)
162	2	ESI+: 476,4 RMN-DMSO-d6: 1,06-1,26 (3H, m), 1,80-2,06 (2H, m), 2,26-3,82 (17H, m), 4,44-4,82 (1H, m), 5,47-5,62 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,20-11,71 (2H, m)
163	2	ESI+: 466,4 RMN-DMSO-d6: 1,00-2,11 (10H, m), 2,18-4,05 (19H, m), 4,26-4,78 (1H, m), 5,38-5,71 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,87-8,08 (1H, m), 8,19 (1H, s), 11,51 (1H, s)
164	2	ESI+: 480,4 RMN-DMSO-d6: 1,00-2,50 (16H, m), 2,78-4,05 (14H, m), 4,23-5,00 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,78-8,04 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,52 (1H, s)
165	2	ESI+: 532,2
166	5	ESI+:490,4 RMN-DMSO-d6: 2,30 (3H, s), 2,32-2,63 (6H, m), 2,81 (2H, t, J = 14,2 Hz), 3,35 (3H, s), 3,16-4,26 (8H, m), 3,66 (2H, t, J = 13,5 Hz), 5,81 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,89-7,98 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)

[Tabla 121]

Ej.	Sint.	Datos
167	2	ESI+: 467,3 RMN-DMSO-d6: 0,76-1,38 (10H, m), 1,49-2,57 (10H, m), 2,59-3,47 (3H, m), 3,55-3,76 (2H, m), 3,84-4,16 (3H, m), 4,37-4,59 (1H, m), 5,15-5,32 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
168	2	ESI+: 467,3 RMN-DMSO-d6: 0,79-1,34 (5H, m), 1,36-2,58 (12H, m), 2,64-3,09 (2H, m), 3,19-3,52 (5H, m), 3,55-3,78 (2H, m), 3,85-4,13 (2H, m), 4,44-4,65 (1H, m), 5,13-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,89 (1H, a), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
169	2	ESI+: 465,3 RMN-DMSO-d6: 1,13-2,62 (17H, m), 2,80-4,30 (10H, m), 5,16-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
170	2	ESI+: 452,3 RMN-DMSO-d6: 0,76-4,41 (27H, m), 4,49-4,72 (1H, m), 5,96-6,12 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,27 (1H, s), 11,58 (1H, s)
171	2	ESI+: 466,3 RMN-DMSO-d6: 0,88-1,95 (8H, m), 2,14-3,07 (11H, m), 3,15-4,26 (10H, m), 4,54-4,69 (1H, m), 5,16-5,57 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,20 (1H, s), 10,39-10,74 (1H, m), 11,55 (1H, s)
172	2	ESI+: 505,3 RMN-DMSO-d6: 2,14-4,83 (26H, m), 5,22-5,79 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,89-8,25 (2H, m), 11,59 (1H, s) pf: 218
173	2	ESI+: 522,3 RMN-DMSO-d6: 1,62-2,64 (9H, m), 2,73-4,38 (15H, m), 4,44-4,85 (1H, m), 5,08-5,38 (1H, m), 7,29-7,41 (1H, m), 7,87-8,05 (1H, m), 8,13-8,24 (1H, m), 11,47-11,60 (1H, m)
174	2	ESI+: 532,3 RMN-DMSO-d6: 0,76-1,31 (3H, m), 2,00-4,80 (23H, m), 5,14-5,60 (2H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,30-7,51 (2H, m), 7,82-8,07 (1H, m), 8,21 (1H, s), 11,58 (1H, s)
175	2	ESI+: 532,3 RMN-DMSO-d6: 0,82-1,30 (3H, m), 2,02-5,08 (24H, m), 5,16-5,58 (1H, m), 6,53-6,64 (1H, m), 7,28-7,57 (2H, m), 7,83-8,05 (1H, m), 8,21 (1H, s), 11,59 (1H, s) pf: 233
176	2	ESI+: 489,3 RMN-DMSO-d6: 1,17-2,60 (14H, m), 2,89-4,50 (11H, m), 5,11-5,41 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,16 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf: 210-211

[Tabla 122]

177	2	ESI+: 471,3 RMN-DMSO-d6: 0,99-2,57 (15H, m), 2,79-4,29 (10H, m), 4,64-4,75 (0,5H, m), 4,77-4,90 (0,5H, m), 5,14-5,32 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf: 205-206
178	2	ESI+: 457,2 RMN-DMSO-d6: 1,09-2,73 (13H, m), 3,00-3,69 (5H, m), 3,85-4,30 (5H, m), 4,65-4,89 (1H, m), 5,74-5,91 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,88-8,03 (1H, m), 8,16 (1H, s), 11,50 (1H, s)
179	2	ESI+: 452,3 RMN-DMSO-d6: 0,94-1,51 (3H, m), 1,75-2,03 (4H, m), 2,18-2,40 (3H, m), 2,41-3,78 (18H, m), 5,43-5,66 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,93-8,03 (1H, a s), 8,19 (1H, s), 11,51 (1H, s) pf: 183
180	2	ESI+: 452,3 RMN-DMSO-d6: 0,96-1,52 (3H, m), 1,79-2,09 (4H, m), 2,19-2,41 (3H, m), 2,42-3,95 (18H, m), 5,37-5,63 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87-8,06 (1H, a s), 8,18 (1H, s), 11,51 (1H, s) pf: 186
181	2	ESI+: 518,3 RMN-DMSO-d6: 0,82-1,28 (3H, m), 2,20-2,68 (8H, m), 2,76-4,70 (14H, m), 5,88-6,14 (1H, m), 6,55-6,68 (1H, m), 7,30-7,51 (2H, m), 7,84-8,08 (1H, m), 8,29 (1H, s), 11,62 (1H, s)
182	2	ESI+: 518,3 RMN-DMSO-d6: 0,84-1,31 (3H, m), 2,20-4,77 (22H, m), 5,94-6,11 (1H, m), 6,53-6,69 (1H, m), 7,33-7,50 (2H, m), 7,85-8,11 (1H, m), 8,28 (1H, s), 11,61 (1H, s) pf: 212
183	2	ESI+: 510,3 RMN-DMSO-d6: 0,98-2,54 (14H, m), 2,83-4,12 (20H, m), 4,95-5,30 (1H, m), 7,23-7,42 (1H, m), 7,67-8,11 (1H, m), 8,20 (1H, s), 11,56 (1H, s) pf: 187
184	2	ESI+: 520,3 RMN-DMSO-d6: 0,85-1,70 (6H, m), 1,84-2,78 (9H, m), 2,85-4,16 (12H, m), 4,93-5,35 (1H, m), 7,28-7,40 (1H, m), 7,45-8,08 (1H, m), 8,19 (1H, s), 11,55 (1H, s) pf: 193
185	2	ESI+: 478,3 RMN-DMSO-d6: 2,06-2,74 (5H, m), 2,77-4,33 (15H, m), 4,41-4,88 (1H, m), 5,71-5,91 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,03 (1H, a s), 8,17 (1H, s), 11,41-11,98 (2H, m)

[Tabla 123]

Ej.	Sint.	Datos
186	2	ESI+:480,3 RMN-DMSO-d6: 0,70-1,17 (3H, m), 1,29-1,63 (4H, m), 1,64-3,67 (24H, m), 3,85-4,20 (1H, m), 5,41-5,53 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,46 (1H, s)
187	2	ESI+:480,3 RMN-DMSO-d6: 0,27-0,70 (4H, m), 1,04-1,90 (12H, m), 2,14-2,62 (4H, m), 2,88-4,00 (11H, m), 4,27-4,81 (2H, m), 7,29-7,44 (1H, m), 7,44-8,06 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,56 (1H, s) pf:162
188	2	ESI+: 490,2 RMN-DMSO-d6: 0,34-0,64 (4H, m), 1,03-1,69 (7H, m), 2,19-2,44 (3H, m), 2,48-4,00 (10H, m), 4,25-4,83 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 7,75-8,05 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,54 (1H, s)
189	2	ESI+: 494,3 RMN-DMSO-d6: 0,88-2,08 (17H, m), 2,13-2,43 (3H, m), 2,58-4,01 (13H, m), 4,31-4,88 (2H, m), 7,27-7,39 (1H, m), 7,54-8,01 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,53 (1H, s) pf: 166
190	2	ESI+: 504,3 RMN-DMSO-d6: 1,00-1,61 (6H, m), 1,72-2,12 (7H, m), 2,14-2,42 (3H, m), 2,49-4,00 (10H, m), 4,42-4,88 (2H, m), 7,28-7,41 (1H, m), 7,47-8,02 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,53 (1H, s)
191	2	ESI+: 475,2 RMN-DMSO-d6: 1,14-2,10 (7H, m), 2,19-1,73 (5H, m), 2,95-3,80 (6H, m), 3,83-4,42 (5H, m), 5,73-5,98 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88-8,03 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
192	2	ESI+:463,2 RMN-DMSO-d6: 1,05-3,75 (17H, m), 3,78-4,24 (2H, m), 4,53-4,81 (1H, m), 5,15-5,36 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,85-8,02 (1H, m), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
193	5	ESI+:530,3 RMN-DMSO-d6: 0,75-1,12 (3H, m), 1,33-1,57 (4H, m), 2,29 (3H, s), 1,86-3,51 (21H, m), 3,92-4,18 (1H, m), 5,24 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90-7,99 (1H, m), 8,16 (1H, s), 11,50 (1H, s)
194	5	ESI+:544,3
195	5	ESI+: 466,3 RMN-DMSO-d6: 0,36-0,55 (4H, m), 0,74-1,11 (3H, m), 1,29 (1H, m), 1,34-1,58 (4H, m), 2,02-3,42 (10H, m), 2,30 (3H, s), 3,21 (3H, s), 9,3-4,15 (1H, m), 4,41-4,79 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,50 (1H, s)
196	5	ESI+: 473,3
197	5	ESI+: 487,3

[Tabla 124]

Ej.	Sint.	Datos
198	2	ESI+: 451,3 RMN-DMSO-d6: 0,07-0,22 (2H, m), 0,37-0,51 (2H, m), 0,90-1,04 (1H, m), 1,14-2,05 (4H, m), 2,71-2,74 (5H, m), 2,94-3,63 (6H, m), 3,84-4,28 (5H, m), 5,75-5,88 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88-8,01 (1H, en), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
199	2	ESI+: 439,3 RMN-DMSO-d6: 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,13-2,06 (6H, m), 2,08-2,71 (5H, m), 2,96-3,59 (6H, m), 3,82-4,29 (5H, m), 5,74-5,88 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,85-8,03 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
200	2	ESI+: 492,3 RMN-DMSO-d6: 1,56-1,72 (2H, m), 2,02-2,84 (13H, m), 3,02-3,42 (2H, m), 3,47-4,31 (6H, m), 5,76-5,87 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,85-8,02 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
201	2	ESI+: 453,3 RMN-DMSO-d6: 0,80-1,89 (10H, m), 2,08-3,10 (7H, m), 3,19-3,52 (5H, m), 3,81-4,35 (4H, m), 4,42-4,66 (1H, m), 5,73-5,90 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,82-8,01 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49(1H,s)
202	2	ESI+: 451,2 RMN-DMSO-d6: 1,13-2,02 (8H, m), 2,03-2,73 (7H, m), 2,94-3,62 (4H, m), 3,80-4,32 (6H, m), 5,73-5,89 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,84-8,03 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
203	2	ESI+:479,2 RMN-DMSO-d6: 0,87-2,73 (9H, m), 2,94-3,49 (3H, m), 3,65-3,82 (1H, m), 3,83-4,39 (7H, m), 5,68-5,93 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,80-8,06 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
204	5	ESI+: 516,3 RMN-DMSO-d6: 0,76-1,12 (3H, m), 1,32-1,60 (4H, m), 1,99-3,44 (15H, m), 2,29 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,90-4,18 (1H, m), 4,66-5,02 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
205	5	ESI+:516,3
206	5	ESI+:459,2
207	2	ESI+:506,3 RMN-DMSO-d6: 1,01-1,57 (3H, m), 1,82-2,65 (7H, m), 2,79-3,84 (13H, m), 3,86-4,18 (2H, m), 5,09-5,35 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,19 (1H, s), 11,54(1H,s) pf:186
208	2	ESI+:540,3 RMN-DMSO-d6: 1,00-1,58 (3H, m), 1,83-3,10 (13H, m), 3,17-4,13 (9H, m), 5,12-5,36 (1H, m), 7,37 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,55 (1H, s) pf:190

[Tabla 125]

Ej.	Sint.	Datos
209	2	ESI+:554,3 RMN-DMSO-d6: 1,02-2,55 (17H, m), 2,81-3,99 (9H, m), 4,43-4,80 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,87-8,03 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,55 (1H, s)
210	2	ESI+:476,2 RMN-DMSO-d6: 0,36-0,60 (4H, m), 1,02-1,57 (4H, m), 2,31-4,00 (14H, m), 4,44-4,74 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,9.1-8,03 (1H, a s), 8,13 (1H, s), 11,52 (1H, s) pf: 187
211	2	ESI+: 490,2 RMN-DMSO-d6: 0,96-1,58 (3H, m), 1,73-2,45 (12H, m), 2,50-3,96 (9H, m), 4,49-4,86 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,81-7,95 (1H, a s), 8,12 (1H, s), 11,52 (1H, s) pf:171
212	2	ESI+:490,3 RMN-DMSO-d6: 0,98-1,57 (3H, m), 1,65-4,00 (22H, m), 5,45-5,58 (1H, m), 7,34 (1H, s), 8,02-8,09 (1H, a s), 8,13 (1H, s), 11,51 (1H, s) pf: 176
213	2	ESI+:515,3 RMN-DMSO-d6: 1,40-2,42 (10H, m), 2,77-2,89 (3H, m), 3,14-3,72 (6H, m), 4,09-4,26 (1H, m), 4,91-5,57 (7H, m), 6,71-6,83 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,50-7,62 (1H, m), 7,88-8,02 (2H, m), 8,20 (1H, s), 11,56 (1H, s)
214	2	ESI+: 513,3 RMN-DMSO-d6: 1,01-1,22 (3H, m), 1,96-4,97 (23H, m), 5,21-5,72 (1H, m), 7,22-8,37 (7H, m), 10,08-10,26 (1H, a s), 11,45-11,67 (1H, m) pf: 221
215	2	ESI+:530,3 RMN-DMSO-d6: 0,73-1,16 (4H, m), 1,28-1,57 (4H, m), 1,81-3,69 (23H, m), 3,88-4,12 (1H, m), 5,12-5,33 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,85-7,99 (1H, m), 8,16 (1H, s), 11,50(1H,s)
216	2	ESI+: 544,3 RMN-DMSO-d6: 0,72-1,13 (3H, m), 1,25-1,87 (10H, m), 1,92-3,43 (19H, m), 3,91-4,17 (1H, m), 4,34-4,86 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,79-7,89 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,49 (1H, s)
217	2	ESI+: 465,2 RMN-DMSO-d6: 0,22-0,49 (4H, m), 0,65-3,77 (20H, m), 3,78-4,15 (2H, m), 4,39-4,76 (1H, m), 4,99-5,40 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf: 210-211
218	2	ESI+:437,3 RMN-DMSO-d6: 0,29-0,53 (4H, m), 0,97-2,69 (9H, m), 2,94-4,31 (10H, m), 5,71-5,91 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,85-8,01 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf: 197-198

[Tabla 126]

Ej	Sint.	Datos
219	2	ESI+:508,3 RMN-DMSO-d6: 1,75-1,88 (2H, m), 2,10-2,72 (7H, m), 3,11-4,42 (14H, m), 5,73-5,98 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,84-8,03 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
220	2	ESI+:457,3 RMN-DMSO-d6: 1,59-2,72 (12H, m), 2,89-3,68 (6H, m), 3,71-4,32 (5H, m), 4,64-4,74 (0,5H, m), 4,77-4,90 (0,5H, m), 5,70-5,91 (1H, m), 7,3.3 (1H, s), 7,83-8,04 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s) pf:194
221	2	ESI+:479,2 RMN-DMSO-d6: 1,31-2,54 (11H, m), 2,89-3,50 (3H, m), 3,53-3,76 (2H, m), 3,78-4,12 (2H, m), 4,46-4,68 (1H, m), 5,13-5,35 (1H, m), 6,15 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,88-8,03 (1H, m), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
222	2	ESI+:451,2 RMN-DMSO-d6: 0,18-0,51 (4H, m), 0,74-1,86 (6H, m), 1,95-3,46 (10H, m), 3,63-4,38 (4H, m), 4,40-4,72 (1H, m), 5,69-5,87 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,79-8,02 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,48 (1H, s)
223	2	ESI+:480,3 RMN-DMSO-d6: 0,07-0,17 (2H, m), 0,37-0,47 (2H, m), 0,87-1,02 (1H, m), 2,02-2,73 (11H, m), 3,00-4,28 (12H, m), 5,74-5,87 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,84-8,02 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,49 (1H, s)
224	2	ESI+: 480,1
225	2	ESI+: 494,1 RMN-DMSO-d6: 0,08-0,29 (2H, m), 0,38-0,55 (2H, m), 0,74-1,36 (4H, m), 2,10-3,63 (17H, m), 3,81-4,48 (5H, m), 5,72-5,91 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,92 (1H, a s), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
226	5	ESI+: 482,3 RMN-DMSO-d6: 0,73-1,12 (3H, m), 1,31-1,57 (4H, m), 1,94-3,44 (12H, m), 2,29 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,81-4,41 (5H, m), 5,80 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
227	2	ESI+: 451,2 RMN-DMSO-d6: 0,35-0,55 (4H, m), 1,02-2,67 (11H, m), 2,87-4,34 (10H, m), 5,14-5,34 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,49 (1H, s)
228	2	ESI+: 494,3 RMN-DMSO-d6: 0,10-0,21 (2H, m), 0,39-0,52 (2H, m), 0,89-1,04 (1H, m), 1,86-2,75 (13H, m), 3,09-4,13 (12H, m), 5,16-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H,s), 11,49 (1H, s)

[Tabla 127]

Ej.	Sint.	Datos
229	2	ESI+: 494,3 RMN-DMSO-d6: 0,36-0,55 (4H, m), 1,72-2,61 (9H, m), 2,69-3,83 (14H, m), 3,84-4,18 (2H, m), 4,50-4,81 (1H, m), 5,12-5,37 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 11,54 (1H, m)
230	2	ESI+: 508,1 RMN-DMSO-d6: 0,07-0,28 (2H, m), 0,38-0,61 (2H, m), 0,75-1,44 (4H, m), 1,82-3,57 (19H, m), 3,59-3,85 (2H, m), 3,89-4,44 (3H, m), 5,14-5,42 (1H, m), 7,33(1H, s), 7,78-7,99 (1H, m), 8,17(1H, s), 11,50 (1H, s)
231	2	ESI+: 451,1 RMN-DMSO-d6: 0,84-1,42 (10H, m), 1,53-2,44 (14H, m), 2,70-3,14 (2H, m), 3,24-3,44 (1H, m), 4,08 (1H, s), 4,35-4,61 (1H, m), 5,39-5,57 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,94(1H, s), 8,11 (1H, s), 11,44 (1H, s)
232	2	ESI+:466,3 RMN-DMSO-d6: 0,24-0,55 (4H, m), 0,93-1,85 (8H, m), 2,00-2,55 (3H, m), 2,67-3,97 (14H, m), 4,10-5,04 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,80-8,08 (1H, m), 8,14 (1H, s), 10,04-10,63 (1H, m), 11,51 (1H, m)
233	2	ESI+: 480,3 RMN-DMSO-d6: 1,00-2,43 (17H, m), 2,77-4,12 (13H, m), 4,36-4,98 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,80-8,07 (1H, m), 8,07-8,13 (1H, m), 10,58-11,18 (1H, m), 11,51 (1H, s)
234	2	ESI+: 464,3 RMN-DMSO-d6: 0,07-0,21 (2H, m), 0,34-0,57 (6H, m), 0,90-1,02 (1H, m), 1,23-1,36 (1H, m), 2,13-2,72 (9H, m), 3,00-3,41 (4H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,57-3,84 (2H, m), 4,44-4,81 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,48 (1H, s)
235	2	ESI+:478,2 RMN-DMSO-d6: 0,07-0,26 (2H, m), 0,35-0,63 (6H, m), 0,73-1,19 (4H, m), 1,22-1,38 (1H, m), 2,18-3,67 (15H, m), 3,92-4,23 (1H, m), 4,35-4,84 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,48 (1H, s)
236	2	ESI+: 492,3 RMN-DMSO-d6: 0,09-0,23 (2H, m), 0,38-0,52 (2H, m), 0,78-1,17 (4H, m), 1,64-3,01 (12H, m), 3,10-3,55 (11H, m), 3,85-4,24 (1H, m), 5,40-5,53 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,46 (1H, s)
237	2	ESI+:492,3 RMN-DMSO-d6: 0,08-0,2,3 (2H, m), 0,35-0,51 (2H, m), 0,78-1,15 (4H, m), 1,76-2,06 (6H, m), 2,21-3,66 (16H, m), 3,92-4,20 (1H, m), 4,48-4,96 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,74-7,80 (1H, a s), 8,11 (1H, s), 11,47 (1H, s)

[Tabla 128]

Ej.	Sint.	Datos
238	2	ESI+:542,3 RMN-DMSO-d6: 0,05-0,19 (2H, m), 0,35-0,53 (2H, m), 0,73-1,20 (6H, m), 1,82-3,70 (21H, m), 3,90-4,26 (1H, m), 5,17-5,31 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,87-8,00 (1H, m), 8,16 (1H,s), 11,50 (1H, s)
239	2	ESI+:556,3
240	5	ESI+:502,3 RMN-DMSO-d6: 0,72-1,10 (3H, m), 1,62 (2H, m), 1,97-3,40 (15H, m), 2,29 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,90-4,16 (1H, m), 4,66-5,01 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,88 (1H, a.), 8,15 (1H,s), 11,50 (1H, s)
241	5	ESI+: 526,2 RMN-DMSO-d6: 0,76-1,12 (3H, m), 2,09-3,35 (15H, m), 2,30 (3H, s), 3,94-4,18 (1H, m), 4,67-4,99 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
242	5	ESI+:528,3 RMN-DMSO-d6: 0,13 (2H, m), 0,43 (2H, m), 0,75-1,12 (4H, m), 2,07-3,33 (15H, m), 2,29 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,93-4,17 (1H, m), 4,61-5,02 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,82-7,90 (1H, a.), 8,15 (1H, s), 11,50 (1H, s)
243	2	ESI+: 476,1
244	3	ESI+: 440,1
245	3	ESI+: 454,1
246	3	ESI+: 481,1
247	3	ESI+: 432,1
248	3	ESI+: 432,1
249	3	ESI+: 515,2
250	3	ESI+: 546,1
251	3	ESI+: 546,2
252	3	ESI+: 438,1
253	3	ESI+: 436,1
254	3	ESI+: 450,1
255	3	ESI+: 464,4 RMN-DMSO-d6: 1,25-1,83 (8H, m), 1,92-2,58 (5H, m), 2,31 (3H, s), 3,10-4,09 (12H, m), 5,18-5,28 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s) pf: 228-230
256	3	ESI+: 454,1
257	3	ESI+: 468,1
258	3	ESI+: 504,1
259	3	ESI+: 518,1

[Tabla 129]

Ej.	Sint.	Datos
260	3	ESI+: 532,1
261	3	ESI+: 487,1
262	3	ESI+: 487,1
263	3	ESI+: 498,1
264	3	ESI+: 500,1
265	3	ESI+: 438,1
266	3	ESI+: 425,1
267	3	ESI+: 478,1
268	3	ESI+: 526,2
269	3	ESI+: 410,1
270	3	ESI+: 450,1
271	3	ESI+: 526,2
272	3	ESI+: 480,1
273	3	ESI+: 494,2
274	3	ESI+: 494,1
275	3	ESI+: 493,1
276	3	ESI+: 521,2
277	3	ESI+: 472,1
278	3	ESI+: 472,1
279	3	ESI+: 486,1
280	3	ESI+: 454,1
281	3	ESI+: 473,1
282	3	ESI+: 499,1
283	3	ESI+: 499,1
284	3	ESI+: 341,0
285	3	ESI+: 385,0
286	3	ESI+: 398,1
287	3	ESI+: 426,1
288	3	ESI+: 453,1
289	3	ESI+: 468,1
290	3	ESI+: 472,1

[Tabla 130]

Ej.	Sint.	Datos
291	3	ESI+: 509,1
292	3	ESI+: 466,1
293	3	ESI+: 466,1
294	3	ESI+: 506,1
295	3	ESI+: 494,1
296	3	ESI+: 460,1
297	3	ESI+: 474,1
298	3	ESI+: 452,1
299	3	ESI+: 452,1
300	3	ESI+: 468,1
301	3	ESI+: 454,1
302	3	ESI+: 468,1
303	3.	ESI+: 482,1
304	3	ESI+: 467,1
305	3	ESI+: 466,1
306	3	ESI+: 501,1
307	3	ESI+: 503,1
308	3	ESI+: 474,1
309	3	ESI+: 516,1
310	3	ESI+: 516,1
311	3	ESI+: 516,1
312	3	ESI+: 460,1
313	3	ESI+: 486,0
314	3	ESI+: 486,1
315	3	ESI+: 486,1
316	3	ESI+: 502,1
317	3	ESI+: 502,1
318	3	ESI+: 515,1
319	3	ESI+: 515,1
320	3	ESI+: 546,1
321	3	ESI+: 474,1

[Tabla 131]

Ej.	Sint.	Datos
322	3	ESI+: 488,1
323	3	ESI+: 516,1
324	3	ESI+: 10,0
325	3	ESI+: 510,0
326	3	ESI6: 510,0
327	3	ESI+: 418,0
328	3	ESI+: 418,0
329	3	ESI+: 418,0
330	3	ESI+: 432,1
331	3	ESI+: 432,1
332	3	ESI+: 432,1
333	3	ESI+: 452,1
334	3	ESI+: 465,1
335	3	ESI+: 492,1
336	3	ESI+: 486,0
337	3	ESI+: 488,1
338	3	ESI+: 488,1
339	3	ESI+: 515,1
340	3	ESI+: 500,1
341	3	ESI+: 532,1
342	3	ESI+: 532,0
343	3	ESI+: 487,1
344	3	ESI+: 487,1
345	3	ESI+: 438,1
346	3	ESI+: 466,1
347	3	ESI6: 478,1
348	3	ESI+: 492,1
349	3	ESI+: 492,1
350	3	ESI+: 503,1
351	3	ESI+: 325,1
352	3	ESI+: 450,1

[Tabla 132]

Ej.	Sint.	Datos
353	3	ESI+: 422,1
354	3	ESI+: 437,1
355	3	ESI+: 424,1
356	3	ESI+: 478,1
357	3	ESI+: 450,1
358	3	ESI+: 452,1
359	3	ESI+: 450,1
360	3	ESI+: 490,1
361	3	ESI+: 492,1
362	3	ESI+: 438,1
363	3	ESI+: 466,1
364	3	ESI+: 451,1
365	3	ESI+: 465,1
366	3	ESI+: 499,1
367	3	ESI+: 402,0
368	3	ESI+: 402,0
369	3	ESI+: 402,0
370	3	ESI+: 470,1
371	3	ESI+: 458,0
372	3	ESI+: 450,1
373	3	ESI+: 434,1
374	3	ESI+: 448,1
375	3	ESI+: 462,1
376	3	ESI+: 438,1
377	3	ESI+: 488,1
378	3	ESI+: 502,1
379	3	ESI+: 516,1
380	3	ESI+: 471,1
381	3	ESI+: 471,1
382	3	ESI+: 482,1
383	3	ESI+: 422,1

[Tabla 133]

Ej.	Sint.	Datos
384	3	ESI+: 409,1
385	3	ESI+: 538,2
386	3	ESI+: 379,1
387	3	ESI+: 409,1
388	3	ESI+: 397,0
389	3	ESI+: 385,1
390	3	ESI+: 423,1
391	3	ESI+: 394,1
392	3	ESI+: 422,1
393	3	ESI+: 434,1
394	3	ESI+: 436,1
395	3	ESI+: 449,1
396	3	ESI+: 462,1
397	3	ESI+: 464,1
398	3	ESI+: 477,1
399	3	ESI+: 478,1
400	3	ESI+: 505,1
401	3	ESI+: 456,1
402	3	ESI+: 470,1
403	3	ESI+: 470,1
404	3	ESI+: 472,1
405	3	ESI+: 472,1
406	3	ESI+: 486,1
407	3	ESI+: 438,1
408	3	ESI+: 483,1
409	3	ESI+: 467,1
410	3	ESI+: 487,0
411	3	ESI+: 522,0, 524,0
412	3	ESI+: 489,0
413	3	ESI+: 502,0
414	3	ESI+: 487,0

[Tabla 134]

Ej.	Sint.	Datos
415	3	ESI+: 503,0
416	3	ESI+: 507,0,509,0
417	3	ESI+: 498,0
418	3	ESI+: 498,0
419	3	ESI+: 541,0
420	3	ESI+: 502,0
421	3	ESI+: 542,0
422	3	ESI+: 551,9, 553,9
423	3	ESI+: 488,1
424	3	ESI+: 475,0
425	3	ESI+: 438,1
426	3	ESI+: 452,1
427	2	ESI+: 478,3 RMN-DMSO-d6: 1,86-2,88 (11H, m), 3,12-4,18 (10H, m), 5,16-5,31 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 11,50 (1H, s)
428	3	ESI+: 507,1
429	3	ESI+: 509,1
430	3	ESI+: 548,0
431	3	ESI+: 501,1
432	3	ESI+: 516,1
433	3	ESI+: 544,1
434	3	ESI+: 544,1
435	3	ESI+: 544,1
436	3	ESI+: 411,1
437	3	ESI+: 473,0
438	3	ESI+: 488,1
439	3	ESI+: 474,0
440	3	ESI+: 487,0
441	3	ESI+: 425,0
442	3	ESI+: 486,0
443	3	ESI+: 486,0
444	3	ESI+: 424,1

[Tabla 135]

Ej.	Sint.	Datos
445	3	ESI+: 486,0
446	3	ESI+: 438,1
447	3	ESI+: 492,1
448	3	ESI+: 492,1
449	3	ESI+: 424,1
450	3	ESI+: 504,0
451	3	ESI+: 496,1
452	3	ESI+: 522,1
453	3	ESI+: 523,1
454	3	ESI+: 510,1
455	3	ESI+: 459,0
456	3	ESI+: 449,0
457	3	ESI+: 514,0
458	3	ESI+: 516,1
459	3	ESI+: 546,0
460	3	ESI+: 397,0
461	3	ESI+: 433,1
462	3	ESI+: 498,1
463	3	ESI+: 500,1
464	3	ESI+: 514,1
465	3	ESI+: 530,1
466	3	ESI+: 466,1
467	3	ESI+: 510,1
468	3	ESI+: 464,1
469	3	ESI+: 478,1
470	3	ESI+: 423,1
471	3	ESI+: 453,0
472	3	ESI+: 498,1
473	8	ESI+: 453,0
474	8	ESI+: 439,0
475	8	ESI+: 453,0

[Tabla 136]

Ej.	Sint.	Datos
476	8	ESI+: 515,0
477	8	ESI+: 515,0
478	8	ESI+: 515,0
479	8	ESI+: 529,0
480	8	ESI+: 529,0
481	8	ESI+: 531,0
482	8	ESI+: 468,0
483	6	ESI+: 516,0
484	8	ESI+: 437,0
485	8	ESI+: 423,0
486	8	ESI+: 423,0
487	8	ESI+: 437,0
488	8	ESI+: 499,0
489	8	ESI+: 499,0
490	8	ESI+: 499,0
491	8	ESI+: 499,0
492	8	ESI+: 513,1
493	8	ESI+: 513,1
494	8	ESI+: 515,1
495	8	ESI+: 452,1
496	8	ESI+: 500,1
497	9	ESI+: 480,1
498	9	ESI+: 480,1
499	9	ESI+: 494,1
500	9	ESI+: 508,1
501	9	ESI+: 530,1
502	9	ESI+: 501,1
503	9	ESI+: 501,1
504	9	ESI+: 517,1
505	9	ESI+: 556,2
506	9	ESI+: 517,1

[Tabla 137]

Ej.	Sint.	Datos
507	9	ESI+: 556,2
508	9	ESI+: 517,1
509	9	ESI+: 517,1
510	9	ESI+: 501,1
511	9	ESI+: 505,1
512	9	ESI+: 572,1
513	9	ESI+: 503,1
514	9	ESI+: 490,1
515	9	ESI+: 507,0
516	9	ESI+: 578,1
517	9	ESI+: 466,1
518	9	ESI+: 464,1
519	9	ESI+: 468,1
520	9	ESI+: 496,1
521	9	ESI+: 492,1
522	9	ESI+: 528,1
523	9	ESI+: 504,1
524	9	ESI+: 522,0
525	9	ESI+: 522,1
526	9	ESI+: 522,2
527	9	ESI+: 506,1
528	9	ESI+: 508,1
529	10	ESI+: 517,1
530	10	ESI+: 600,2
531	10	ESI+: 600,2
532	10	ESI+: 544,1
533	10	ESI+: 584,2
534	10	ESI+: 586,2
535	10	ESI+: 572,2
536	10	ESI+: 584,2
537	10	ESI+: 586,2

[Tabla 138]

Ej.	Sint.	Datos
538	10	ESI+: 609,0, 611,0
539	10	ESI+: 535,1, 537,1
540	10	ESI+: 558,1
541	10	ESI+: 520,1
542	10	ESI+: 489,1
543	10	ESI+: 503,1
544	10	ESI+: 602,2
545	10	ESI+: 504,1
546	10	ESI+: 518,1
547	10	ESI+: 518,1
548	10	ESI+: 504,1
549	10	ESI+: 518,1
550	10	ESI+: 518,1
551	10	ESI+: 504,1
552	10	ESI6: 518,1
553	10	ESI+: 518,1
554	10	ESI+: 518,1
555	10	ESI+: 524,1, 526,1
556	10	ESI+: 532,2
557	10	ESI+: 532,2
558	10	ESI+: 532,2
559	10	ESI+: 532,2
560	10	ESI+: 538,1, 540,1
561	10	ESI+: 538,1, 540,1
562	10	ESI+: 548,2
563	10	ESI+: 552,1, 554,1
564	10	ESI+: 574,2
565	10	ESI+: 582,0, 584,0
566	10	ESI+: 490,1
567	10	ESI+: 490,1
568	10	ESI+: 504,1

[Tabla 139]

Ej.	Sint.	Datos
569	10	ESI+: 504,1
570	10	ESI+: 504,1
571	10	ESI+: 504,1
572	10	ESI+: 518,1
573	10	ESI+: 532,2
574	10	ESI+: 546,2
575	10	ESI+: 507,1
576	10	ESI+: 507,1
577	10	ESI+: 535,1
578	10	ESI+: 505,1
579	10	ESI+: 519,1
580	10	ESI+: 508,1
581	10	ESI+: 522,2
582	10	ESI+: 520,1
583	10	ESI+: 515,2
584	10	ESI+: 515,2
585	10	ESI+: 531,1
586	10	ESI+: 570,2
587	10	ESI+: 531,1
588	10	ESI+: 570,2
589	10	ESI+: 531,1
590	10	ESI+: 570,2
591	10	ESI+: 531,1
592	10	ESI+: 515,2
593	10	ESI+: 519,1
594	10	ESI+: 586,2
595	10	ESI+: 521,1
596	10	ESI+: 592,1
597	10	ESI+: 528,2
598	10	ESI+: 522,2
599	10	ESI+: 569,1

[Tabla 140]

Ej.	Sint.	Datos
600	10	ESI+: 531,1
601	10	ESI+: 569,2
602	10	ESI+: 515,2
603	10	ESI+: 515,2
604	10	ESI+: 531,1
605	10	ESI+: 531,1
606	10	ESI+: 516,2
607	10	ESI+: 532,1
608	10	ESI+: 502,1
609	10	ESI+: 502,1
610	10	ESI+: 555,1
611	10	ESI+: 517,1
612	10	ESI+: 555,1
613	10	ESI+: 501,1
614	10	ESI+: 501,1
615	10	ESI+: 517,1
616	10	ESI+: 517,1
617	10	ESI+: 502,2
618	10	ESI+: 518,1
619	10	ESI+: 488,1
620	10	ESI+: 488,1
621	3	ESI+: 512,1
622	3	ESI+: 528,2
623	3	ESI+: 516,2
624	3	ESI+: 516,2
625	3	ESI+: 517,2
626	3	ESI+: 459,1
627	3	ESI+: 445,1
628	3	ESI+: 514,2
629	3	ESI+: 526,1
630	3	ESI+: 542,2

[Tabla 141]

Ej.	Sint.	Datos
631	3	ESI+: 530,2
632	3	ESI+: 530,2
633	3	ESI+: 531,2
634	3	ESI+: 473,1
635	3	ESI+: 459,1
636	3	ESI+: 528,2
637	3	ESI+: 448,1
638	3	ESI+: 464,2
639	3	ESI+: 452,2
640	3	ESI+: 452,2
641	3	ESI+: 453,2
642	3	ESI+: 395,1
643	3	ESI+: 381,1
644	3	ESI+: 450,2
645	3	ESI+: 462,1
646	3	ESI+: 478,2
647	3	ESI+: 466,2
648	3	ESI+: 466,2
649	3	ESI+: 467,2
650	3	ESI+: 409,2
651	3	ESI+: 395,1
652	3	ESI+: 464,1
653	3	ESI+: 462,1
654	3	ESI+: 466,2
655	3	ESI+: 466,2
656	3	ESI+: 467,2
657	3	ESI+: 409,2
658	3	ESI+: 464,1
659	3	ESI+: 397,1
660	3	ESI+: 482,2
661	3	ESI+: 496,2

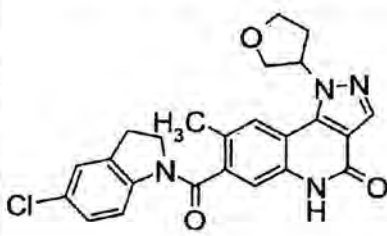
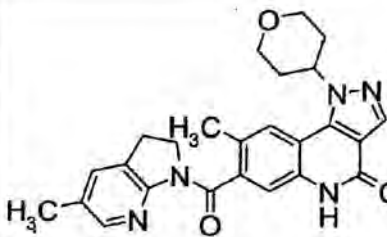
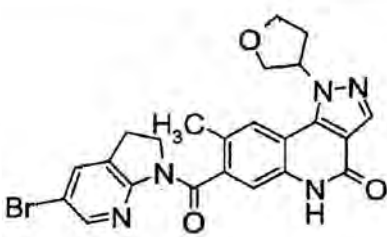
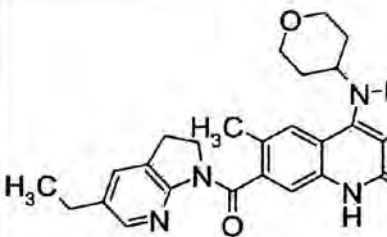
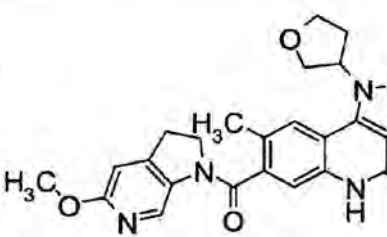
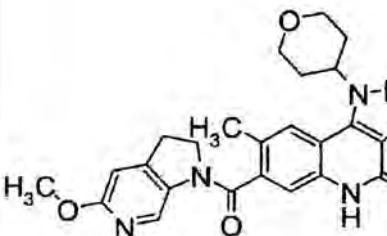
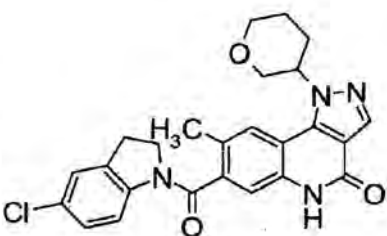
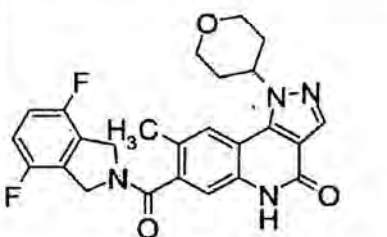
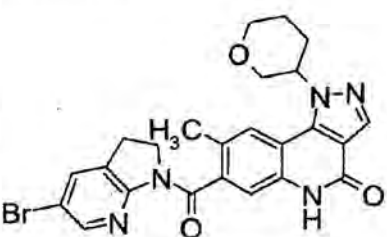
[Tabla 142]

Ej.	Sint.	Datos
662	3	ESI+: 496,2
663	3	ESI+: 482,2
664	3	ESI+: 459,1
665	3	ESI+: 505,1
666	3	ESI+: 505,1
667	3	ESI+: 480,1
668	3	ESI+: 439,1
669	3	ESI+: 453,2
670	3	ESI+: 465,2
671	3	ESI+: 425,2
672	3	ESI+: 473,1
673	3	ESI+: 473,1
674	3	ESI+: 493,1
675	3	ESI+: 493,1
676	3	ESI+: 507,1
677	3	ESI+: 507,1

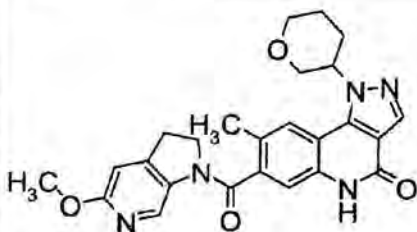
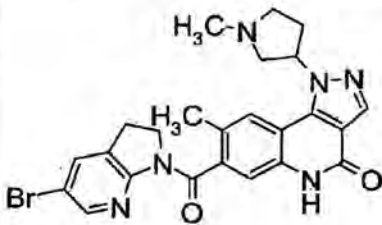
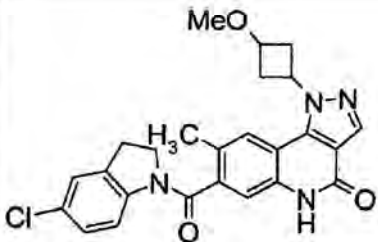
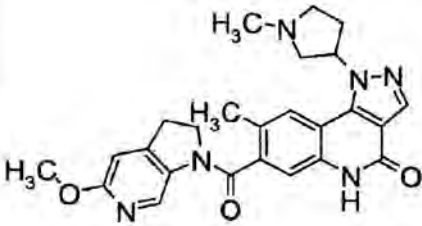
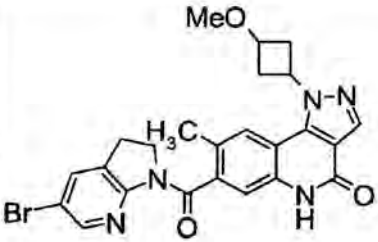
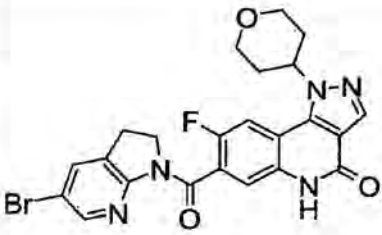
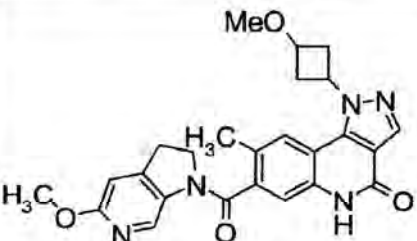
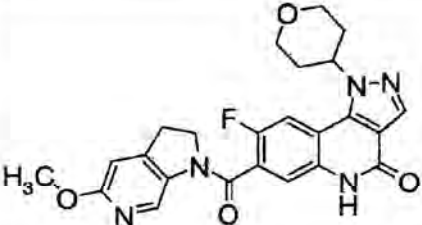
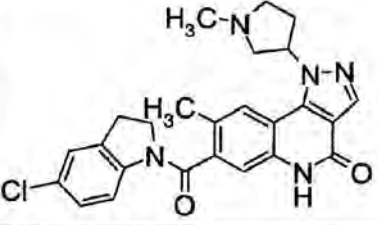
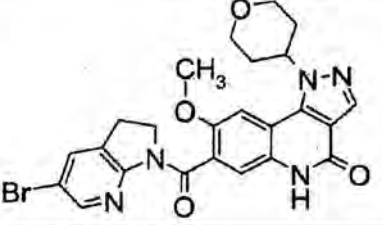
[Tabla 143]

No	Estructura	No	Estructura
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

[Tabla 144]

No	Estructura	No	Estructura
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

[Tabla 145]

No	Estructura	No	Estructura
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	

[Tabla 146]

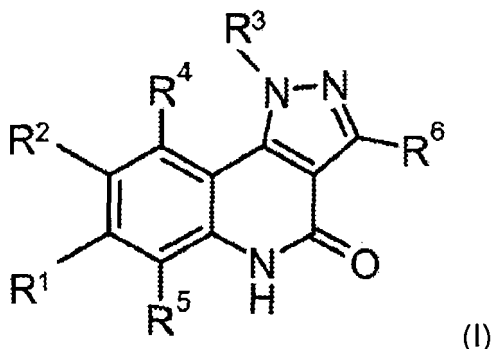
No	Estructura	No	Estructura
31		35	
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de la PDE9, y puede usarse como un agente para prevenir y / o tratar enfermedades relacionadas con la degradación de GMPc por la PDE9, por ejemplo, vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga hipocontráctil, vejiga neurogénica, hipoactividad del detrusor, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nicturia, incontinencia, hiperplasia prostática benigna, síntomas de las vías urinarias bajas, disfunción de descarga producida por un fallo en la relajación de la uretra o disinergia detrusor - esfínter uretral externo, cistitis intersticial, prostatitis crónica, o cálculos uretrales.

REIVINDICACIONES

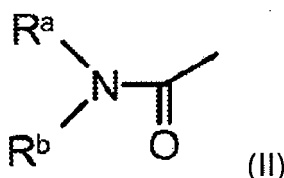
1. Compuesto de fórmula (I) o sal del mismo:



en la que

R^1 es hidrógeno, halógeno-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , u -O-alquilo C_{1-6} ,

R^2 es un grupo de fórmula (II):



R^3 es alquileno C_{1-6} -(cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo C_{1-6}); alquileno C_{1-6} -heteroanillo saturado que contiene oxígeno; cicloalquilo que puede estar sustituido con halógeno u -O-alquilo C_{1-6} ; un heteroanillo saturado que contiene oxígeno; o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} , alquileno C_{1-6} -arilo o -CO-alquileno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ,

R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno,

R^a y R^b se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de:

-OH; halógeno-alquilo C_{1-6} ; -O-alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C_{1-6} y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_1 ; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2 ; alquileno C_{1-6} -O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G_2); alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo, -O-alquilo C_{1-6} y -O-halógeno-alquilo C_{1-6} ; y alquileno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C_{1-6} y cicloalquilo,

el grupo G_1 consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-heteroanillo, -O-alquileno C_{1-6} -arilo, -O-alquileno C_{1-6} -heteroanillo, -O-halógeno-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, alquileno C_{1-6} -N(alquilo C_{1-6})₂, alquileno C_{1-6} -heteroanillo, arilo que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} , un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} , -COOH, -CO-O-alquilo C_{1-6} , -CO-O-alquileno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -CO-O-alquileno C_{1-6} -arilo, -CO-O-alquileno C_{1-6} -O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C_{1-6} , -CO-N(alquilo C_{1-6})₂, -CO-N(alquilo C_{1-6})-arilo, -CO-N(alquilo C_{1-6})-heteroanillo, -CO-N(alquilo C_{1-6})-(alquileno C_{1-6} -arilo), -CO-NH-alquileno C_{1-6} -OH y -CO-NH-heteroanillo, y

el grupo G_2 consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-alquileno C_{1-6} -arilo, -O-alquileno C_{1-6} -heteroanillo, -O-halógeno-alquilo C_{1-6} , ciano, -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH-CO-alquilo C_{1-6} , alquileno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , alquileno C_{1-6} -heteroanillo, arilo, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} , -COOH, -CO-O-alquilo C_{1-6} , -CO-O-alquileno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -CO-O-alquileno C_{1-6} -arilo, -CO-O-alquileno C_{1-6} -O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C_{1-6} , -CO-N(alquilo C_{1-6})₂, -CO-N(alquilo C_{1-6})-arilo, -CO-N(alquilo C_{1-6})-heteroanillo, -CO-N(alquilo C_{1-6})-(alquileno C_{1-6} -arilo), -CO-NH-alquileno C_{1-6} -OH y -CO-NH-heteroanillo

en el que "arilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄ de monocíclico a tricíclico y el término "heteroanillo" se refiere a un grupo anillo que contiene (i) un anillo de 3 a 8 miembros monocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o (ii) un anillo de bicíclico a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, formado por la fusión entre anillos de un heteroanillo monocíclico con uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste en un heteroanillo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C₅₋₈ y cicloalqueno C₅₋₈.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente, es piperidilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de:

-OH; halógeno-alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₁; un heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂; alquilenos C₁₋₆-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -O-(heteroanillo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo G₂); alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo, -O-alquilo C₁₋₆ y -O-halógeno-alquilo C₁₋₆; y alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo,

el grupo G₁ consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-heteroanillo, -O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -O-alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilenos C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, arilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, -COOH, -CO-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁₋₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-arilo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-heteroanillo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-(alquilenos C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilenos C₁₋₆-OH y -CO-NH-heteroanillo, y

el grupo G₂ consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -O-alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, ciano, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH-CO-alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-heteroanillo, arilo, un heteroanillo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, -COOH, -CO-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-arilo, -CO-O-alquilenos C₁₋₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁₋₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-arilo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-heteroanillo, -CO-N(alquilo C₁₋₆)-(alquilenos C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilenos C₁₋₆-OH y -CO-NH-heteroanillo.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que

piperidilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, formado por R^a y R^b que se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en:

-O-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y cicloalquilo; alquilenos C₁₋₆-O-cicloalquilo; -O-cicloalquilo; alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆; o alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.

4. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₆, y

R³ es alquilenos C₁₋₆-(cicloalquilo), alquilenos C₁₋₆-(cicloalquilo sustituido con dos átomos de halógeno), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con dos átomos de halógeno, un heteroanillo saturado que contiene oxígeno o un heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno sustituido con alquilo C₁₋₆.

5. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₆, y

R³ es cicloalquilo o un heteroanillo saturado que contiene oxígeno.

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

8-[(4-[(2S)-2-fluoropropil]oxi)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-

pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

8-[[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

8-[[4-[(2S)-2-fluoropropil]oxi]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

8-[[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es

8-[[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,

o una sal del mismo.

13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es
5 7-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-8-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona,
o una sal del mismo.
- 10 14. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Uso del compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de la composición farmacéutica para prevenir o tratar vejiga hipoactiva.
- 15 16. Uso del compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de la composición farmacéutica para prevenir o tratar disfunción de la micción en la vejiga hipoactiva.
- 20 17. Uso del compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de la composición farmacéutica para prevenir o tratar hiperplasia prostática benigna.
- 25 18. Uso del compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de la composición farmacéutica para prevenir o tratar disfunción de la micción que acompaña a la hiperplasia prostática benigna.
- 25 19. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método para prevenir o tratar vejiga hipoactiva.
- 30 20. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de prevención o tratamiento de disfunción de la micción en la vejiga hipoactiva.
- 30 21. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de prevención o tratamiento de hiperplasia prostática benigna.
- 35 22. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de prevención o tratamiento de disfunción de la micción que acompaña a la hiperplasia prostática benigna.