

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 038**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/06** (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01) **C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/5355** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 265/08** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2010 PCT/JP2010/072193**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11071135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10836054 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2511268**

54 Título: **Derivado de oxazina**

30 Prioridad:

**11.12.2009 JP 2009282184**

**22.10.2010 JP 2010237030**

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

**17.11.2016**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)  
1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**MASUI, MORIYASU y  
HORI, AKIHIRO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 590 038 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

Derivado de oxazina

[Campo Técnico]

5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene actividad inhibidora de la producción de amiloide  $\beta$ , y es útil como un agente para tratar o prevenir la enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteínas amiloide beta.

[Técnica de Antecedentes]

10 En el cerebro de los pacientes de Alzheimer, se observa ampliamente el péptido compuesto de aproximadamente 40 residuos aminoácidos se denomina proteína amiloide  $\beta$ , que se acumula para formar manchas insolubles (manchas seniles) fuera de las células nerviosas. Se teme que estas manchas seniles maten a las células nerviosas para provocar la enfermedad de Alzheimer, por lo que están bajo investigación agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, tales como agentes de descomposición de proteína amiloide  $\beta$  y vacunas amiloides.

15 La secretasa es una enzima que escinde una proteína llamada proteína precursora amiloide  $\beta$  (APP) en la célula y produce proteína amiloide  $\beta$ . La enzima que controla la producción N terminal de proteína amiloide  $\beta$  se denomina  $\beta$ -secretasa (enzima de escisión APP del sitio beta 1, BACE1). Se cree que la inhibición de esta enzima conduce a la reducción de la producción de la proteína amiloide  $\beta$  y que el agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Alzheimer se crea debido a la inhibición.

20 Los Documentos de Patente 1 a 12 dan a conocer compuestos que tienen una estructura similar a las de los compuestos de la presente invención. Cada uno de estos documentos describe que cada uno de estos compuestos es útil como un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer o síntomas relacionados con el Alzheimer, pero cada uno de estos compuestos descritos sustancialmente tiene una estructura diferente de la de los compuestos de la presente invención. El Documento de No Patente 1 describe compuestos que tienen una estructura similar a la de los compuestos de la presente invención, pero no sugiere ninguna actividad farmacológica.

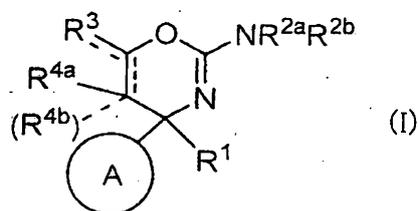
25 [Técnica anterior]  
[Documento de Patente]

30 [Documento de Patente 1] folleto WO2007/058583  
[Documento de Patente 2] folleto WO2007/049532  
[Documento de Patente 3] folleto WO2008/133273  
[Documento de Patente 4] folleto WO2008/133274  
[Documento de Patente 5] folleto WO2009/151098  
[Documento de Patente 6] folleto WO2009/091016  
[Documento de Patente 7] folleto WO2009/103626  
35 [Documento de Patente 8] folleto WO2009/134617  
[Documento de Patente 9] folleto WO2006/065277  
[Documento de Patente 10] folleto WO2005/58311  
[Documento de Patente 11] folleto WO2008/103351  
[Documento de Patente 12] folleto WO2011/058763; documento EP 2 500 344 A1  
40 [Documento de no patente]  
[Documento de no patente 1] Russian Journal of Organic Chemistry (2003), 39 (12), 1789-1791  
[Sumario de la invención]  
[Problemas a resolver por la invención]

45 La presente invención proporciona compuestos que tienen efectos reductores para producir la proteína amiloide  $\beta$ , especialmente actividad inhibidora de BACE1, y son útiles como un agente para tratar la enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de la proteína amiloide  $\beta$ .  
[Medios para resolver el problema]

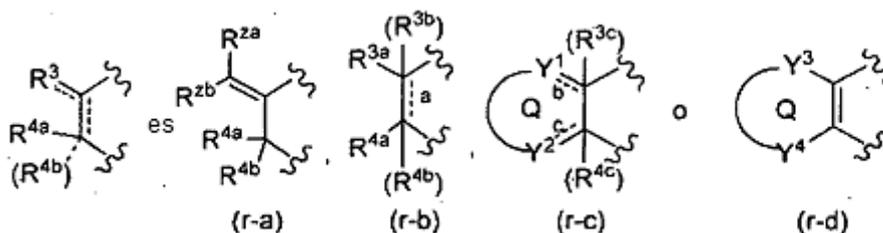
La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas. Se describen en esta memoria los siguientes elementos.

(1) Un compuesto de fórmula (1):  
[Fórmula Química 1]



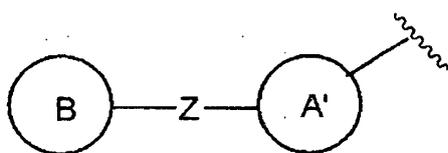
en donde

- 5 el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 $R^1$  es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcocarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido,  
 10 [Fórmula Química 2]



- 15 en la que  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, o alquiltio sustituido o no sustituido, o alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo ácido carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociclioxi sustituido o no sustituido, carbocicliitio sustituido o no sustituido, carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, carbociclilalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclioxi sustituido o no sustituido, heterocicliitio sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalcoxi no sustituido o sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo no aromático sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido,  
 $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido o alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfínilo sustituido o no sustituido, alquensulfínilo sustituido o no sustituido, alquilsulfínilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociclioxi sustituido o no sustituido, carbocicliitio sustituido o no sustituido, carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, carbociclilalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfínilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclioxi sustituido o no sustituido, heterocicliitio sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalcoxi sustituido o no





en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

Z es  $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}$ ,

5  $L^{1'}$  y  $L^{2'}$  son, cada uno independientemente, un enlace;

alquileo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroximino, alcoximino, alquiltio, carbamoilo, hidroxialquil-carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfiniloamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

10 alqueno sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroximino, alcoximino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfiniloamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; o

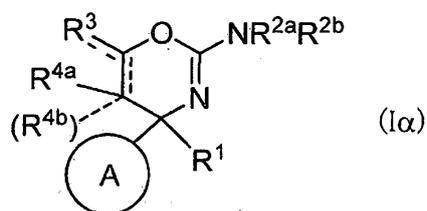
15 alquínulo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroximino, alcoximino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfiniloamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; y

20  $R^8$  es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquínulo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

cuando Z es  $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}$ , entonces "L1'" se une al anillo B y "L2'" se une al anillo A', respectivamente.

30 (1-1) Un compuesto de la fórmula (I $\alpha$ ):

[Fórmula Química 5]

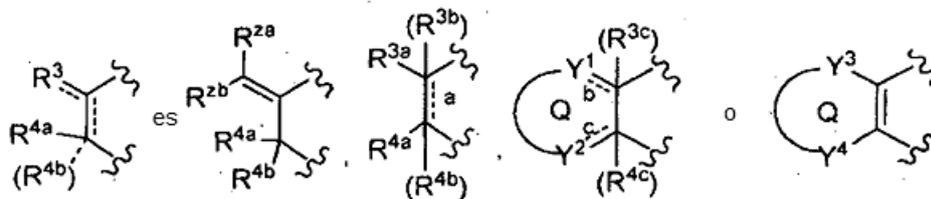


en donde

el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

35  $R^1$  es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquínulo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquínuloiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido,

40 [Fórmula Química 6]



en la que  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido, heterocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , junto con el carbono átomo al que están unidos, pueden formar un carbociclo no aromático sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido,

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicililoxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido, heterocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido,

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

el anillo Q es un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, la línea discontinua a, la línea discontinua b y línea discontinua c significan, cada una de forma independiente, la presencia o ausencia de un enlace,

cuando una línea discontinua significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{3b}$  y  $R^{4b}$  están ausentes,

cuando la línea discontinua b significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{3c}$  está ausente,

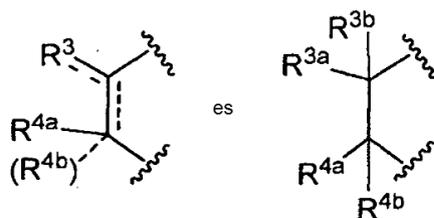
cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{4c}$  está ausente,

$Y^1$  e  $Y^2$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2$ , u  $-O-$ ,

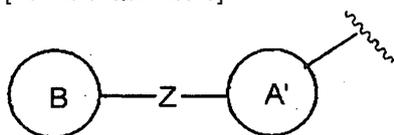
$Y^3$  e  $Y^4$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,

$R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicililoxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido, heterocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfino sustituido o no sustituido, alquenoilsulfino sustituido o no sustituido, alquinoilsulfino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfino sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfino sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, con exclusión de los compuestos en donde [Fórmula Química 7]



el anillo A es [Fórmula Química 8]



en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

Z es -L<sup>1</sup>-N(R<sup>8</sup>)-L<sup>2</sup>-,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, un enlace;

alqueno sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiimino, alcoxiimino, alquiltio, carbamoilo, carbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

alqueno sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiimino, alcoxiimino, alquiltio, carbamoilo, carbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; o

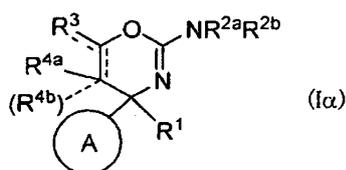
alqueno sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más, seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiimino, alcoxiimino, alquiltio, carbamoilo, carbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; y

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Cuando Z es "-L<sup>1</sup>-N(R<sup>8</sup>)-L<sup>2</sup>-", entonces "L<sup>1</sup>" se une al anillo B y "L<sup>2</sup>" se une al anillo A', respectivamente.

(1-2) Un compuesto del tipo (Iα):

[Fórmula Química 9]

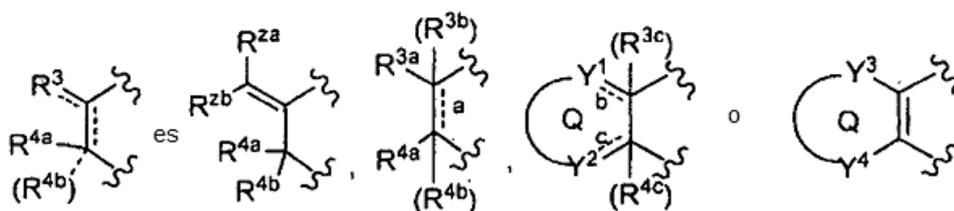


en donde

el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, R²ᵃ y R²ᵇ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido carbamoilo sustituido o no sustituido,

[Fórmula Química 10]



en la que R²ᵃ y R²ᵇ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciltio sustituido o no sustituido, carbociciloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciltio sustituido o no sustituido, heterociciloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o R²ᵃ y R²ᵇ, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

R³ᵃ, R³ᵇ, R³ᶜ, R⁴ᵃ, R⁴ᵇ y R⁴ᶜ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciltio sustituido o no sustituido, carbociciloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciltio sustituido o no sustituido, heterociciloxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido,

R³ᵃ y R³ᵇ, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

R⁴ᵃ y R⁴ᵇ, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

el anillo Q es un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

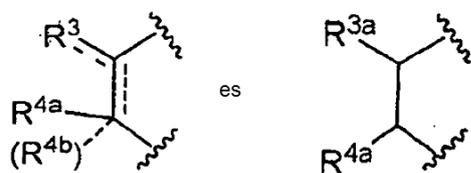
la línea discontinua a, la línea discontinua b y línea discontinua c significan cada una de forma independiente la presencia o ausencia de un enlace,

cuando la línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces R³ᵇ y R⁴ᵇ están ausentes,

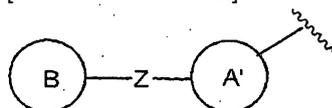
cuando la línea discontinua b significa la presencia de un enlace, entonces R³ᶜ está ausente,

cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces R⁴ᶜ está ausente,

$Y^1$  e  $Y^2$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,  
 $Y^3$  e  $Y^4$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,  
 $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno  
sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o  
no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no  
sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano,  
nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido,  
alquinoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido,  
tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido,  
alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no  
sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico  
sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciltio sustituido o no sustituido,  
carbociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo  
sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido,  
heterociciltio sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo  
sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, y  
 $R^7$  es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi  
sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi  
sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo  
sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxycarbonilo sustituido o no  
sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo  
sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido,  
alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido,  
sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido,  
carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido  
o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,  
heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo  
sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, con exclusión de los compuestos en donde  
[Fórmula Química 11]

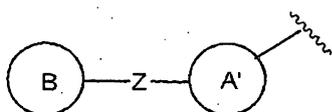


el anillo A es  
[Fórmula Química 12]



en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un  
heterociclo sustituido o no sustituido,  
Z es  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ,  
 $L^1$  y  $L^2$  son, cada uno independientemente, un enlace, alqueno sustituido o no sustituido, alquenoileno sustituido o no  
sustituido o alquinoileno sustituido o no sustituido; y  
 $R^8$  es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no  
sustituido, acilo sustituido o no sustituido,  
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.  
Cuando Z es  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ , entonces " $L^1$ " se une al anillo B y " $L^2$ " se une al anillo A', respectivamente.

(2) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1) y (1-2), en el que el anillo A es  
[Fórmula Química 13]



en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

5 Z es  $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ ,  $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$  o  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ,

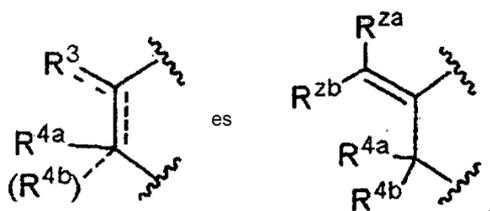
L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinileno sustituido o no sustituido y R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10 Cuando Z es " $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ ,  $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$  o  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ", "L<sup>1</sup>" se une al anillo B y "L<sup>2</sup>" se une al anillo A', respectivamente.

(3)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 14]

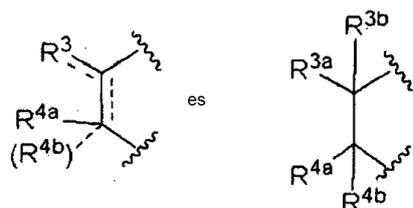
15



en la que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o no sustituido, y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 (4)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 15]

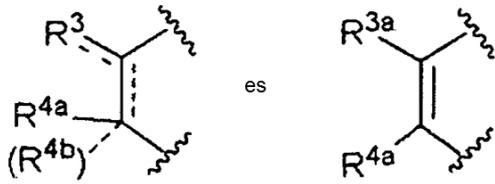


en la que R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son los mismos como se define en el punto (1), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25

(5-1)

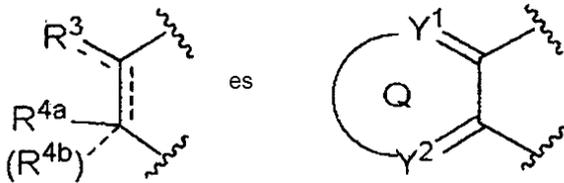
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Formula Química 16]



en la que  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  son los mismos como se define en el punto (1), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(5-2)

- 5 El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 17]

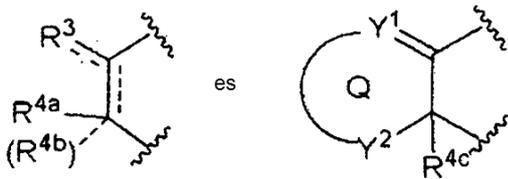


en la que  $Y^1$  e  $Y^2$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)=$  o  $-N=$ , y Q es el mismo como se define en el punto (1),

- 10 su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(5-3)

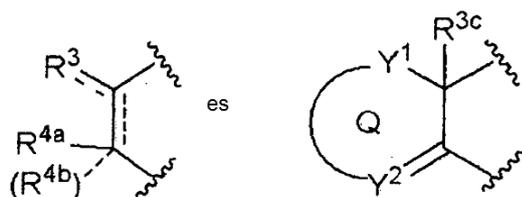
El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 18]



- 15 en la que  $Y^1$  es  $-C(R^5)=$  o  $-N=$ ,  $Y^2$  es  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ , y Q y  $R^{4c}$  son los mismos como se define en el punto (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(5-4)

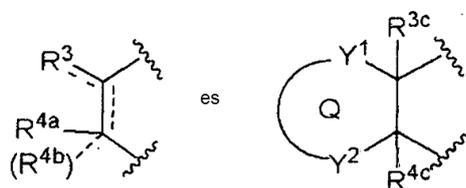
- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 19]



en la que  $Y^1$  es  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,  $Y^2$  es  $-C(R^5)=$  o  $-N=$ , y Q y  $R^{3c}$  son los mismos como se define en el punto (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

5 (5-5)

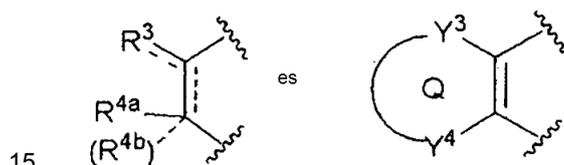
El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 20]



10 en la que Q,  $Y^1$  e  $Y^2$  son, cada uno independientemente,  $C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{4c}$  son los mismos como se define en el punto (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(5-6)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2) y (2), en el que [Fórmula Química 21]



15 en la que Q,  $Y^3$  e  $Y^4$  son los mismos que los definidos en el punto (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(6) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (2) a (4) y (5-1) a (5-6), en el que  $-Z-$  es  $-C(=O)N(R^8)-$ , su farmacéuticamente sal aceptable o un solvato del mismo.

20 (7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6), en el que el anillo A' es benceno sustituido o no sustituido y el anillo B es piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, pirazina sustituida o no sustituida, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(8) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (6) y (7), en el que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son ambos hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 (9) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (8), en el que  $R^1$  es alquilo C1 a C3 no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- (10) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (9), en el que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son ambos hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 5 (11) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como un ingrediente activo.
- (12) Una composición farmacéutica que tiene actividad inhibidora de BACE1, que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como un ingrediente activo.
- 10 (14) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para uso en un método para inhibir la actividad de BACE1.
- (15) Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de BACE1.
- 15 (17) Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades inducidas por la producción, la secreción o la deposición de proteínas  $\beta$  amiloide.
- (18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades inducidas por la producción, la secreción o la deposición de proteínas  $\beta$  amiloide.
- 20 (20) Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer.
- (21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
- 25 (22) Un método, un sistema, un aparato, un kit o similares para la fabricación del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- (23) Un método, un sistema, un aparato, un kit o similares para preparar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1), (1-1), (1-2), (2) a (4), (5-1) a (5-6) y (6) a (10), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 30 (25) Una composición farmacéutica de acuerdo con el punto (11) ó (12) para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de proteínas  $\beta$  amiloide.
- (26) Una composición farmacéutica de acuerdo con el punto (11) ó (12) para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer.  
[Efecto de la Invención].
- 35 El compuesto de la presente invención es útil como un agente para tratar o prevenir la enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de proteínas amiloide  $\beta$ , tales como la enfermedad de Alzheimer.  
[Modo de Llevar a cabo la Invención]
- 40

En la memoria descriptiva, el "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

En la memoria descriptiva, el "alquilo" incluye alquilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 15, por ejemplo un número de carbonos de 1 a 10, por ejemplo un número de carbonos de 1 a 6 y, por ejemplo, un número de carbonos de 1 a 3. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo.

5 Las porciones alquilo en "alcoxi", "haloalquilo", "hidroxialquilo", "haloalcoxi", "hidroxi-alcoxi", "alcoxicarbonilo", "haloalcoxicarbonilo", "alquilamino", "aminoalquilo", "alcoxialcoxi", "alcoxialqueniloxi", "alcoxialquinilo", "alquilcarbonilo", "carbamoilo", "hidroxialquilcarbamoilo", "alcoxiimino", "alquiltio", "alquilsulfonilo", "alquilsulfonilamino", "alquilsulfonilalquilamino", "alquilsulfonilimino", "alquilsulfinilamino", "alquilsulfinilalquilamino", "alquilsulfinilimino", "alquilsulfamoilo", "alquilsulfino", "carbocicilalquilo", "carbocicilalcoxi", "carbocicilalcoxicarbonilo", "carbocicilalquilamino", "carbocicilalquilcarbamoilo", "cicloalquilalquilo", "cicloalquilalcoxi", "cicloalquilalquilamino", "cicloalquilalcoxicarbonilo", "cicloalquilalquilcarbamoilo", "arilalquilo", "arilalcoxi", "arilalquilamino", "arilalcoxicarbonilo", "arilalquilcarbamoilo", "heterocicilalquilo", "heterocicilalcoxi", "heterocicilalquilamino", "heterocicilalcoxicarbonilo" y "heterocicilalquilcarbamoilo" son los mismos que el "alquilo" anterior.

15 "Alquilo sustituido o no sustituido" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo sustituyente  $\alpha$ .

Tal como se utiliza en esta memoria, el grupo sustituyente  $\alpha$  es un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroximino, alcoxiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi.

25 Ejemplos de los sustituyentes "alcoxi sustituido o no sustituido", "alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido", "alquiltio sustituido o no sustituido", "alquilsulfonilo sustituido o no sustituido" y "alquilsulfino sustituido o no sustituido" son uno o más seleccionados del sustituyente grupo  $\alpha$  mencionado anteriormente.

Ejemplos de "haloalquilo" son trifluorometilo, fluorometilo y triclorometilo.

Ejemplos de "haloalcoxi" son trifluorometoxi, fluorometoxi, triclorometoxi.

30 El término "alquilideno" incluye un grupo divalente del "alquilo" anterior y ejemplos son metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, pentilideno y hexilideno.

35 El término "alqueno" incluye alqueno lineal o ramificado de un número de carbono de 2 a 15, por ejemplo un número de carbonos de 2 a 10, por ejemplo un número de carbonos de 2 a 6 y, por ejemplo, un número de carbonos de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición disponible. Ejemplos incluyen vinilo, alilo, propeno, isopropeno, buteno, isobuteno, prenilo, butadieno, penteno, isopenteno, pentadieno, hexeno, isohexeno, hexadieno, hepteno, octeno, noneno, deceno, undeceno, dodeceno, trideceno, tetradeceno y pentadeceno.

Las porciones alqueno en "alquenilo", "alqueniloxi", "alqueniloxicarbonilo", "carbonilo", "alcoxialqueniloxi", "alquensulfonilo", "alquenilamino", "alqueniltio" y "alquensulfino" son las mismas que el "alqueno" anterior.

40 El término "alquino" incluye un alquino lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 8, más preferiblemente un número de carbonos de 3 a 6 que tiene uno o más triples enlaces en las posiciones opcionales. Ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Estos pueden tener además un doble enlace en cualquier posición disponible.

Porciones alquino en "alcoxialquino", "alquinilo", "alquiniloxi", "alquiniloxicarbonilo", "alquinilcarbonilo", "alcoxialquinilo", "alquiniltio", "alquinsulfino", "alquinsulfonilo" y "alquinilamino" son las mismas que el "alquino" anterior.

- Ejemplos del sustituyente de "alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido", "alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido", "alquenilo sustituido o no sustituido", "alqueniloxi sustituido o no sustituido", "alqueniltio sustituido o no sustituido", "alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquinilo sustituido o no sustituido", "alquiniloxi sustituido o no sustituido", "alquiniltio sustituido o no sustituido", "alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido", "alquinilsulfinilo sustituido o no sustituido" y "alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido" son uno o más sustituyentes seleccionados del sustituyente grupo  $\alpha$  mencionado anteriormente.
- Ejemplos del sustituyente en "amino sustituido o no sustituido", "carbamoilo sustituido o no sustituido", "tiocarbamoilo sustituido o no sustituido" y "sulfamoilo sustituido o no sustituido" son uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico.
- El término "acilo" incluye formilo, alquilcarbonilo de un número de carbonos de 1 a 10, alquenilcarbonilo de un número de carbonos de 2 a 10, alquilcarbonilo de un número de carbonos de 2 a 10, carbociclicarbonilo y heterociclicarbonilo. Ejemplos son formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonoilo, benzoilo, ciclohexanocarbonilo, piridincarbonilo, furancarbonilo, tiofencarbonilo, benzotiazolcarbonilo, pirazincarbonilo, piperidincarbonilo y tiomorfolino.
- Las porciones de acilo en "aciloxi" y "acilamino" son las mismas que el "acilo" anterior.
- Ejemplos de los sustituyentes de "acilo sustituido o no sustituido" y "aciloxi sustituido o no sustituido" son uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ . Las partes del anillo de carbociclicarbonilo y heterociclicarbonilo pueden estar sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, grupo sustituyente  $\alpha$  y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .
- La expresión "grupo carbocíclico" incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y carbociclico condensado no aromático.
- El término "cicloalquilo" incluye un grupo carbocíclico de un número de carbonos de 3 a 10, por ejemplo un número de carbonos de 3 a 8 y, por ejemplo, un número de carbonos de 4 a 8. Ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y ciclodecilo.
- Las porciones cicloalquilo en "cicloalquilalquilo", "cicloalquiloxi", "cicloalquilalcoxi", "cicloalquiltio", "cicloalquilamino", "cicloalquilalquilamino", "cicloalquilsulfamoilo", "cicloalquilsulfonilo", "cicloalquilcarbamoilo", "cicloalquilalquilcarbamoilo", "cicloalquilalcoxicarbonilo" y "cicloalquiloxicarbonilo" son las mismas que el "cicloalquilo" anterior.
- El término "cicloalquenilo" incluye un grupo que tiene uno o más dobles enlaces en las posiciones opcionalmente en el anillo de "cicloalquilo" anterior. Ejemplos son ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo.
- El término "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo. Un ejemplo específico es fenilo.
- La expresión "grupo carbocíclico condensado no aromático" incluye grupos no aromáticos en los que dos o más grupos cíclicos seleccionados de los anteriores "cicloalquilo", "cicloalquenilo" y "arilo" están condensados. Ejemplos son indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo.
- Las porciones carbociclo en "carbociclo no aromático" son las mismas que "cicloalquilo", "cicloalquenilo" y "grupo carbocíclico no aromático condensado". Ejemplos son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclonoano, ciclodecano, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.
- Las porciones carbociclo en "carbociclo", "carbociciloxi", "carbocicilalquilo", "carbocicilalcoxi", "carbocicilalcoxicarbonilo", "carbociciltio", "carbocicilamino", "carbocicilalquilamino", "carbocicilcarbonilo", "carbocicilsulfamoilo", "carbocicilsulfonilo", "carbocicilcarbamoilo", "carbocicilalquilcarbamoilo", "carbocicililoxicarbonilo", "carbocicilsulfinilo" y "carbocicilsulfonilo" son las mismas que las del "grupo carbocíclico" anterior.

Las porciones arilo en "arilalquilo", "ariloxi", "ariloxicarbonilo", "arilalcoxicarbonilo", "ariltio", "arilamino", "arilalcoxi", "arilalquilamino", "arilsulfonilo", "arilsulfamoilo", "arilcarbamoilo" y "arilalquilcarbamoilo" son las mismas que el "arilo" anterior.

5 La expresión "grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos opcionalmente seleccionados de O, S y N en un anillo, y ejemplos incluyen heteroarilo de 5 a 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo;

10 heterociclilo no aromático tal como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatiolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidro diazepinilo y tetrahidropiridazinilo; heterociclilo bicíclico condensado tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisotiazolilo,

15 benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, furopiridilo, tienotienilo, imidazopiridilo, imidazopirazolilo, pirazolopiridilo, pirazolopirazinilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo,

20 benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxezinilo, dihidrobenzodioxepinilo y dihidrotienodioxinilo; heterociclilo tricíclico condensado, tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo y tetrahidrocarbazoilo. Ejemplos específicos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterociclilo no aromático.

25 Las porciones heterociclo en "heterociclo", "heterociclilalquilo", "heterocicliloxi", "heterocicliitio", "heterociclilcarbonilo", "heterociclilalcoxi", "heterociclilamino", "heterocicliisulfamoilo", "heterocicliisulfonilo", "heterociclilcarbamoilo", "heterocicliloxicarbonilo", "heterociclilalquilamino", "heterociclilalcoxicarbonilo", "heterociclilalquilcarbamoilo" y "heterocicliisulfinilo" son el mismo que las del "heterociclilo" anterior.

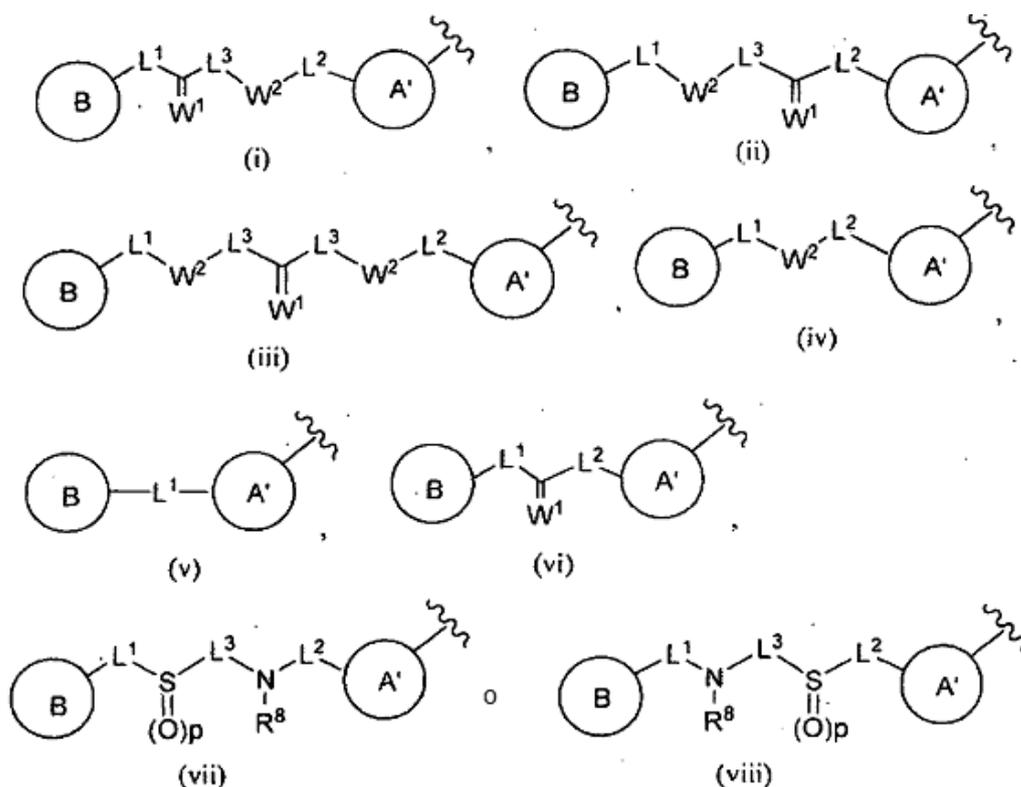
30 Las porciones heterociclo de "heterociclo no aromático" son las mismas que la porción heterociclo del "heterociclilo no aromático" anterior. Ejemplos específicos son dioxano, tiirano, oxirano, oxetano, oxatiolano, azetidina, tiano, tiazolidina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidrotiazol, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, dihidro-oxazina, hexahidroazepina, tetrahidro diazepina y tetrahidropiridazina.

Un enlace del "grupo heterocíclico" anterior puede estar situado en cualquier anillo.

35 El término "heteroarilo" incluye un grupo cíclico aromático entre el "grupo heterocíclico".

En la memoria descriptiva, ejemplos de anillo A son como sigue:

[Formula Química 22]



en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, carbociclo sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido,

5 L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> son, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinileno sustituido o no sustituido, =W<sup>1</sup> es =O, =S o =NR<sup>9</sup>, W<sup>2</sup> es O, S o N(R<sup>5</sup>),

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

10 R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

cuando el anillo A es (i), entonces el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup>, o el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de nitrógeno de W<sup>2</sup> pueden estar conectados con alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

15 cuando el anillo A es (ii), entonces el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup>, o el átomo de nitrógeno de W<sup>2</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup> pueden estar conectados con alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

cuando el anillo A es (iii), entonces dos átomos de nitrógeno de W<sup>2</sup> pueden estar conectados con alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

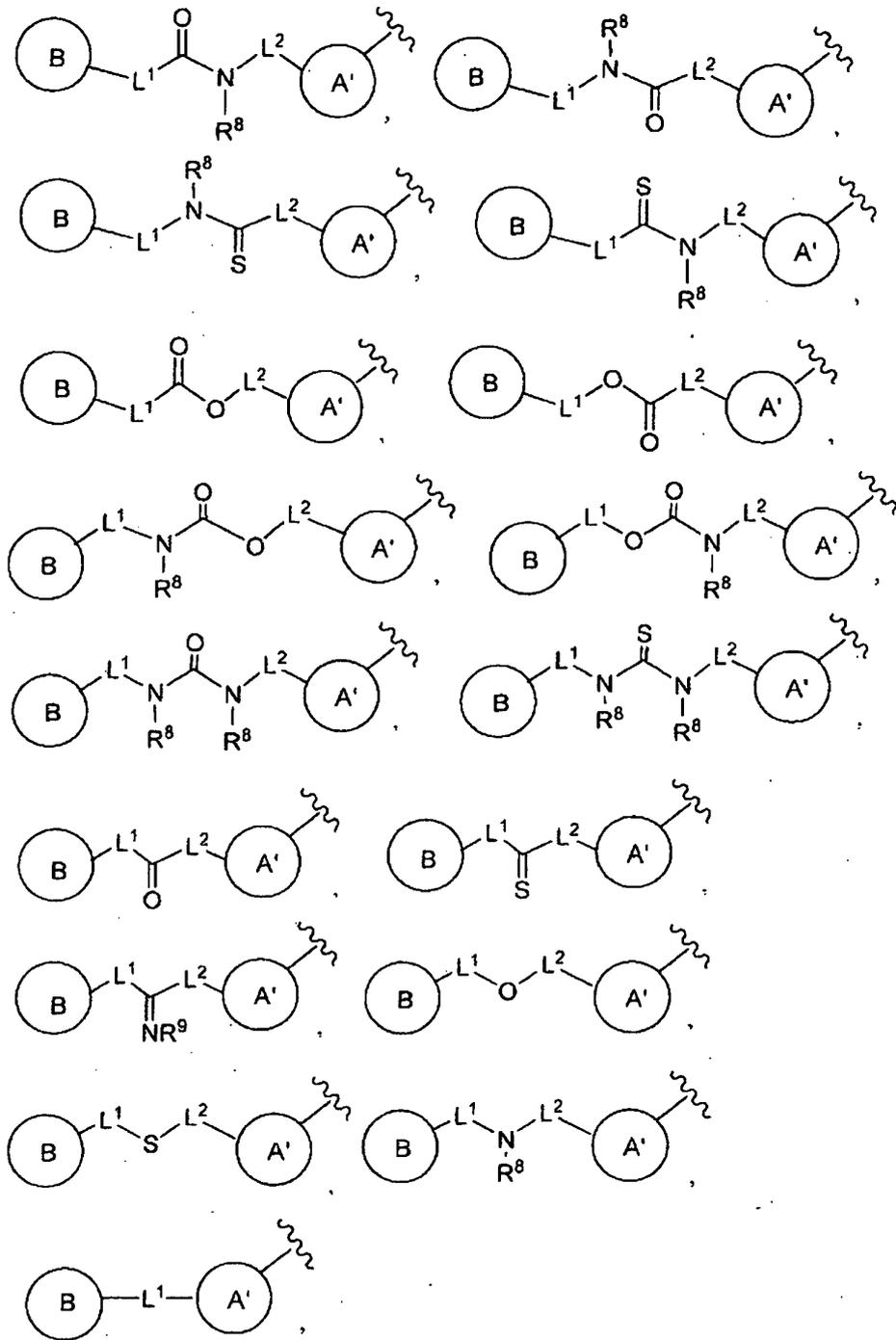
20 cuando el anillo A es (vi), entonces el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup> pueden estar conectados por alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

p es 1 o 2, y

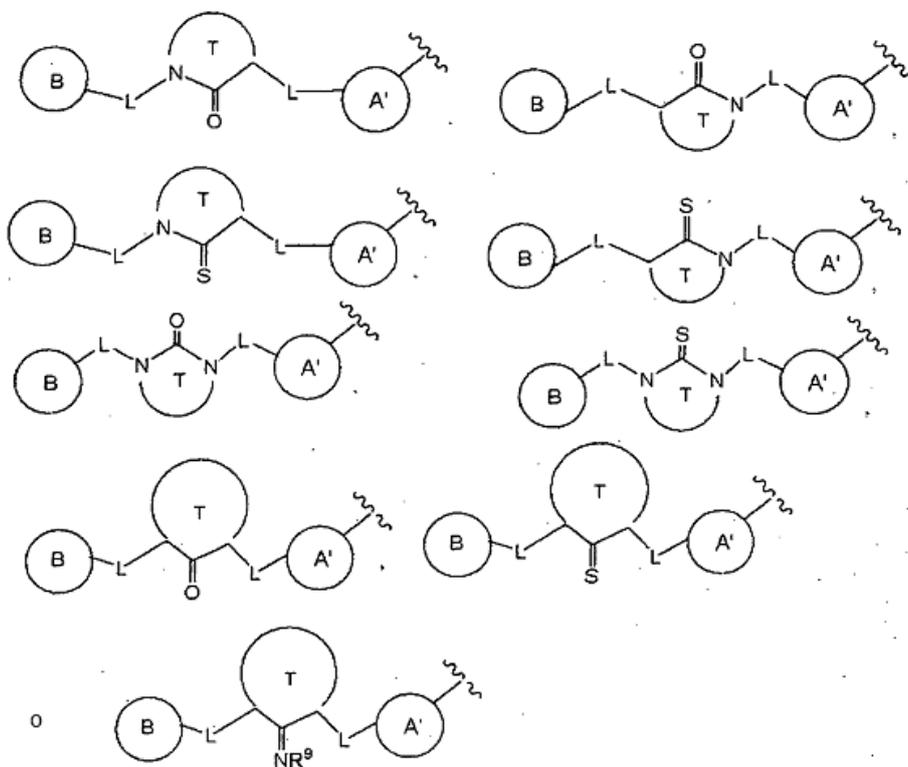
cuando están presentes múltiples L<sup>3</sup>, múltiples W<sup>2</sup> o múltiples R<sup>9</sup>, cada uno de ellos puede ser independientemente diferente.

Ejemplos específicos son los siguientes:

25 [Fórmula Química 23]



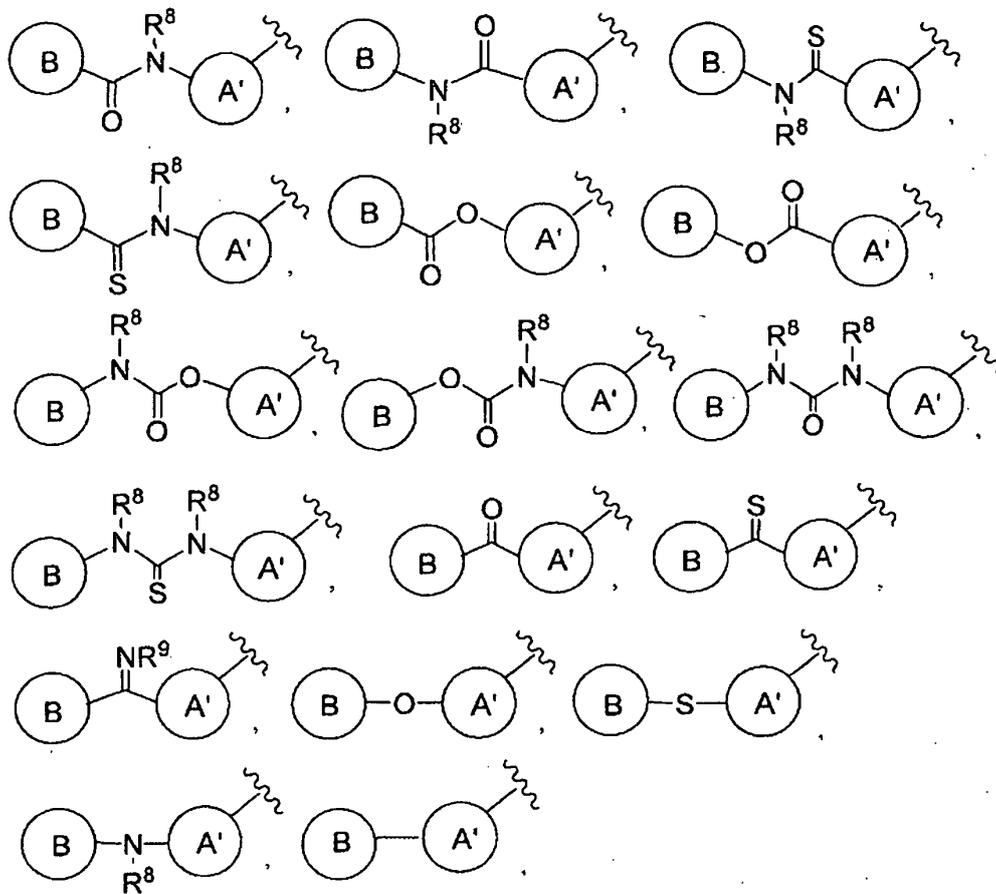
[Fórmula Química 24]



5 en la que L es, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinileno sustituido o no sustituido, el anillo T es un carbociclo opcionalmente sustituido con un o unos grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o un heterociclo opcionalmente sustituido con un o unos grupos seleccionados del grupo  $\alpha$ , y esos y otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

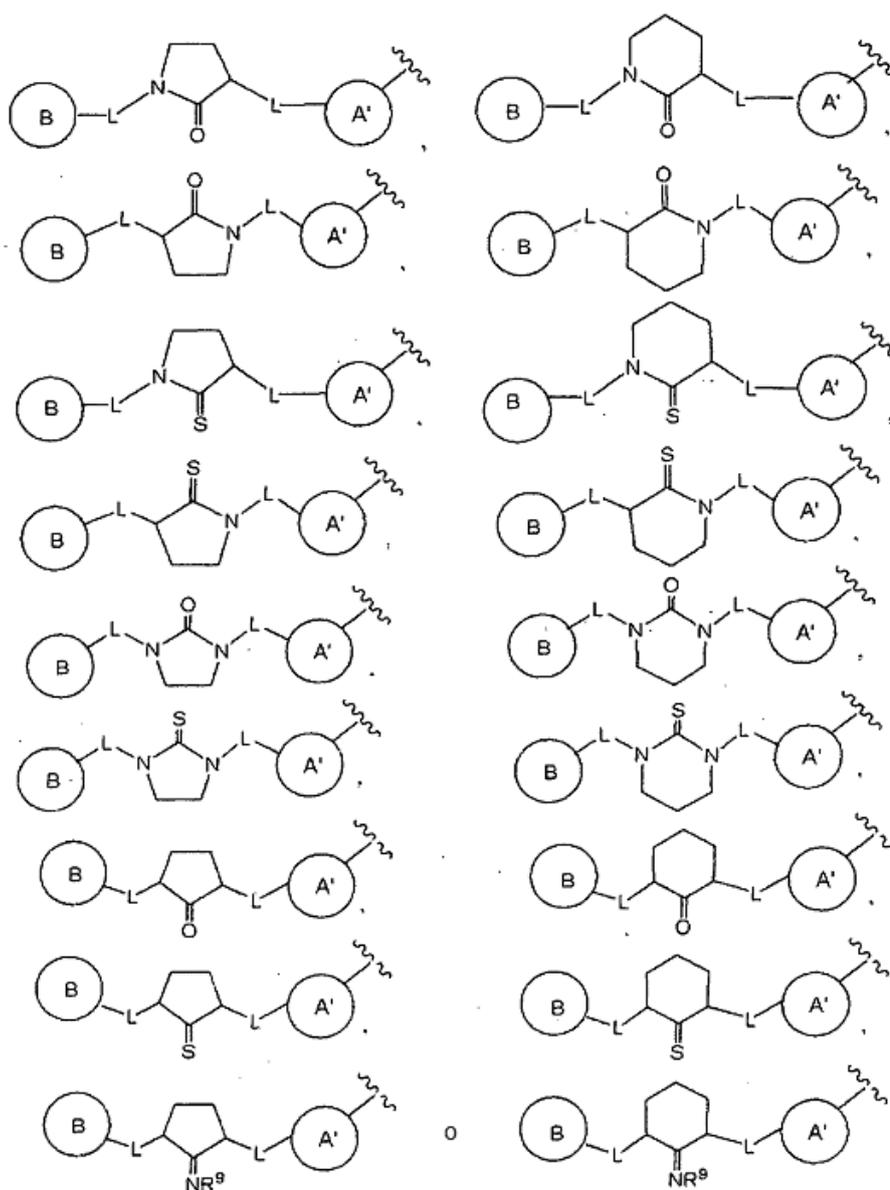
Ejemplos más específicos son los siguientes:

[Fórmula Química 25]



en la que cada uno de los símbolos es como se ha definido anteriormente.

[Fórmula Química 26]



en la que cada uno de los símbolos es como se ha definido anteriormente.

- 5 Otros ejemplos del sustituyente de "carbociclo sustituido", "carbociclo sustituido o no sustituido", "heterociclo sustituido o no sustituido", "benceno sustituido o no sustituido", "piridina sustituida o no sustituida", "pirimidina sustituida o no sustituida" y "pirazina sustituida o no sustituida" en el anillo A, el anillo A' y el anillo B incluyen:
- 10 un grupo seleccionado del grupo sustituyente  $\alpha$  tal como halógeno, hidroxí, alcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, amino, ciano, alquilamino y/o alquiltio;
- alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , hidroxiiimino y alcoxiimino, en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, hidroxí, alcoxi y/o alcoxicarbonilo, o alquilo no sustituido;
- 15 aminoalquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ; en el que el sustituyente es, por ejemplo, acilo, alquilo y/o alcoxi;
- alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , en el que el sustituyente es, por ejemplo, alcoxicarbonilo, halógeno y/o halogenoalcovicarbonilo, o alquenilo no sustituido;
- alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , en el que el sustituyente es, por ejemplo, alcovicarbonilo o alquinilo no sustituido; alcoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del

- grupo sustituyente  $\alpha$ , en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, carbamoilo, alquilcarbamoilo y/o hidroxialquilcarbamoilo;
- alcoxialcoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- 5 alqueniiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, amino y/o alquilamino, o alqueniiloxi no sustituido;
- alcoxialqueniiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- alquiniiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno y/o hidroxilo o alquiniiloxi no sustituido;
- 10 alcoxialquiniiloxi sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- alquiltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquiltio sustituido;
- alqueniiltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alqueniiltio no sustituido;
- alquiniiltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquiniiltio no sustituido;
- alquilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- 15 alqueniilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- alquiniilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- aminooxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  y alquilideno, o aminooxi no sustituido;
- acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente  $\alpha$ ; alquilsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquilsulfonilo sustituido;
- 20 alquilsulfiniilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquilsulfiniilo no sustituido;
- alquilsulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- un grupo carbocíclico tal como cicloalquilo y arilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo;
- 25 un grupo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo;
- carbociclicilalquilo tal como cicloalquilalquilo y arilalquilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclicilalquilo no sustituido;
- heterociclicilalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclicilalquilo sustituido;
- 30 carbocicliciloxi como cicloalquiloxi y ariloxi, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliciloxi no sustituido;
- heterocicliciloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliciloxi no sustituido;
- 35 carbociclicilalcoxi tal como cicloalquilalcoxi y arilalcoxi, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclicilalcoxi no sustituido;
- heterociclicilalcoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclicilalcoxi no sustituido;
- carbociclicilalcoxycarbonilo tal como cicloalquilalcoxycarbonilo y arilalcoxycarbonilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclicilalcoxycarbonilo no sustituido tal como cicloalquilalcoxycarbonilo y arilalcoxycarbonilo;
- 40 heterociclicilalcoxycarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclicilalcoxycarbonilo no sustituido;
- carbocicliciltio tal como cicloalquiltio y ariltio, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliciltio no sustituido tal como cicloalquiltio y ariltio;
- 45 heterocicliciltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliciltio no sustituido; carbociclicilamino tal como cicloalquilamino y arilamino, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclicilamino no sustituido tal como cicloalquilamino y arilamino;
- 50 heterociclicilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclicilamino no sustituido;
- carbociclicilalquilamino tal como cicloalquilalquilamino y arilalquilamino, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo o carbociclicilalquilamino no sustituido tal como cicloalquilalquilamino y arilalquilamino;
- 55 heterociclicilalquilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclicilalquilamino no sustituido;
- carbociclicilsulfamoilo tal como cicloalquilsulfamoilo y arilsulfamoilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclicilsulfamoilo no sustituido;
- heterociclicilsulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclicilsulfamoilo no sustituido;
- 60

- carbocicliilsulfonilo tal como cicloalquilsulfonilo y arilsulfonilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliilsulfonilo no sustituido tal como cicloalquilsulfonilo y arilsulfonilo;
- 5 heterocicliilsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliilsulfonilo no sustituido;
- carbocicliilcarbamoilo tal como cicloalquilcarbamoilo y arilcarbamoilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliilcarbamoilo no sustituido tal como cicloalquilcarbamoilo y arilcarbamoilo;
- 10 heterocicliilcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliilcarbamoilo no sustituido;
- carbocicliilalquilcarbamoilo tal como cicloalquilalquilcarbamoilo y arilalquilcarbamoilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliilalquilcarbamoilo no sustituido tal como cicloalquilalquilcarbamoilo y arilalquilcarbamoilo;
- 15 heterocicliilalquilcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliilalquilcarbamoilo no sustituido;
- carbocicliiloxicarbonilo tal como cicloalquiloxicarbonilo y ariloxicarbonilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliiloxicarbonilo no sustituido tal como cicloalquiloxicarbonilo y ariloxicarbonilo;
- 20 heterocicliiloxicarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliiloxicarbonilo no sustituido;
- alquilendioxi sustituido con halógeno, o alquilendioxi no sustituido;
- oxo; y  
azida.
- 25 El anillo antes mencionado del anillo A y el anillo B cada uno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre ellos.
- En la memoria descriptiva, ejemplos del sustituyente de "carbociclo no sustituido", "benceno sustituido o no sustituido", "heterociclo sustituido o no sustituido", "piridina sustituida o no sustituida", "pirimidina sustituida o no sustituida" y "pirazina sustituida o no sustituida" en el anillo A' y el anillo B incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, carboxi, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido, alcoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alcoxi no sustituido, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , amino no sustituido, carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , carbamoilo no sustituido, alcocarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , y alcocarbonilo no sustituido.
- 35 Ejemplos de los sustituyentes que no sean "Z-anillo B" de "carbociclo sustituido o no sustituido" o "heterociclo sustituido o no sustituido" en el anillo A incluyen halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, alquinoxilo, alquinoxilo o ciano.
- Ejemplos de los sustituyentes de "carbociclo sustituido o no sustituido", "benceno sustituido o no sustituido" o "heterociclo sustituido o no sustituido" en el anillo A' incluyen halógeno.
- 40 Ejemplos de los sustituyentes de "carbociclo sustituido o no sustituido", "heterociclo sustituido o no sustituido", "piridina sustituida o no sustituida", "pirimidina sustituida o no sustituida" o "pirazina sustituida o no sustituida" en el anillo B incluyen halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, alquinoxilo o ciano.
- Ejemplos de los sustituyentes de "grupo carbocíclico sustituido o no sustituido", "carbocicliilo sustituido o no sustituido", "carbocicliiloxicarbonilo sustituido o no sustituido", "heterocicliilo sustituido o no sustituido", "carbocicliiloxi sustituido o no sustituido", "carbocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido", "carbocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido", "carbociclo sustituido o no sustituido", "heterocicliilo sustituido o no sustituido", "heterocicliiloxi sustituido o no sustituido", "heterocicliiloxi sustituido o no sustituido", "heterocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido", "heterocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido", "heterociclo sustituido o no sustituido", "ciclopentano sustituido o no sustituido", "ciclopenteno sustituido o no sustituido", "ciclohexano sustituido o no sustituido" y "ciclohexeno sustituido o no sustituido" en otro distinto de anillo A., anillo A' y anillo B anteriores incluyen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .

El término "alquilenno" incluye una cadena divalente de carbono, lineal o ramificada, de un número de carbonos de 1-10 o, por ejemplo, un número de carbonos de 1 a 6, o un número de carbonos de 1 a 3. Ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y metiltrimetileno.

La porción de alquilenno en "alquilendioxi" es la misma que el "alquilenno" anterior.

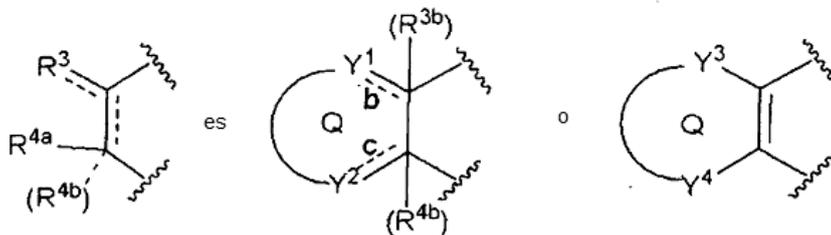
- 5 El término "alquenileno" incluye una cadena divalente de carbono, lineal o ramificada, de un número de carbonos de 2 a 10, por ejemplo, un número de carbonos de 2 a 6, o un número de carbonos de 2 a 4, que tiene un doble enlace en cualquier posición disponible. Ejemplos incluyen vinileno, propenileno, butenileno, butadienileno, metilpropenileno, pentenileno y hexenileno.

- 10 El término "alquinileno" incluye una cadena divalente de carbono, lineal o ramificada, de un número de carbonos de 2 a 10, por ejemplo, un número de carbonos de 2 a 6, o un número de carbonos de 2 a 4, que tiene un triple enlace en cualquier posición disponible y, además, que tiene opcionalmente un doble enlace. Ejemplos incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno.

- 15 Ejemplos de los sustituyentes "alquilenno sustituido o no sustituido", "alquinileno sustituido o no sustituido" y "alquinileno sustituido o no sustituido" incluyen un o unos grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , y ejemplos específicos son halógeno e hidroxilo.

En la fórmula (I), los ejemplos de grupos en los que

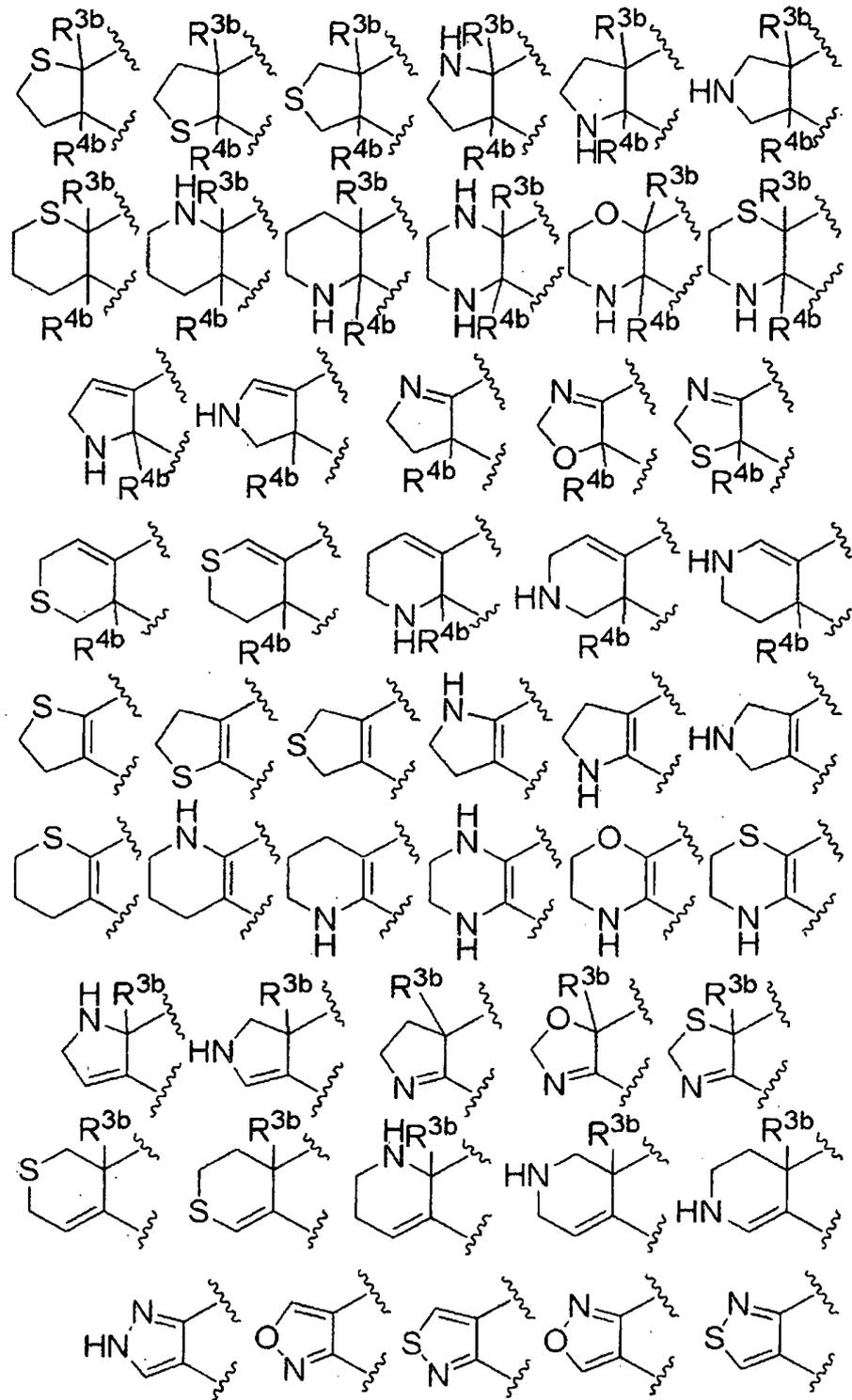
[Formula Química 16]



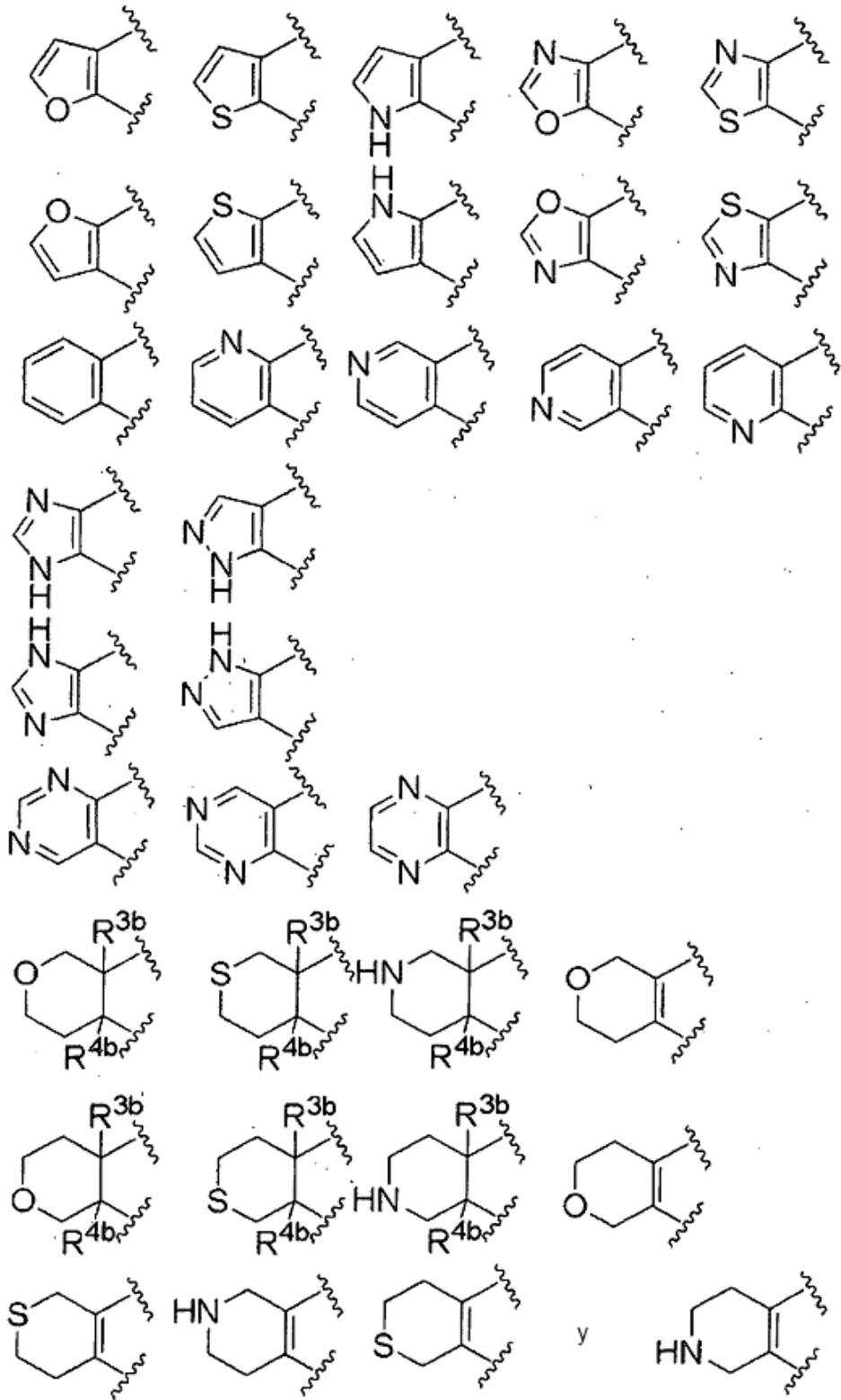
- 20 en la que cada símbolo es como se ha definido en el apartado (1),  
incluyen,

[Formula Química 28]





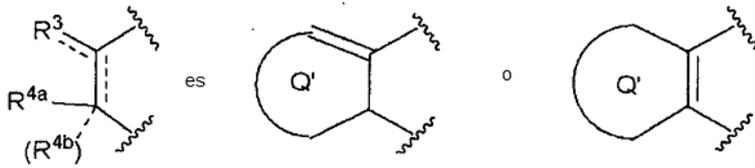
[Formula Química 30]



Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  en cualquier posición disponible.

Ejemplos de grupos en los que

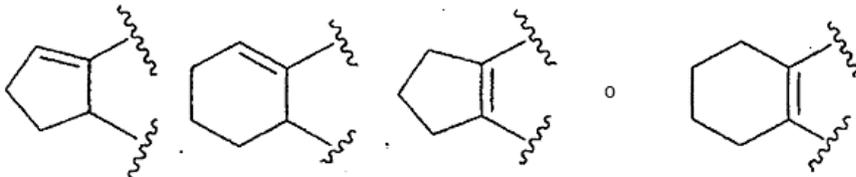
5 [Formula Química 31]



en la que cada símbolo es como se ha definido en el apartado (1), y Q' es carbociclo sustituido o no sustituido,

incluyen

[Formula Química 32]

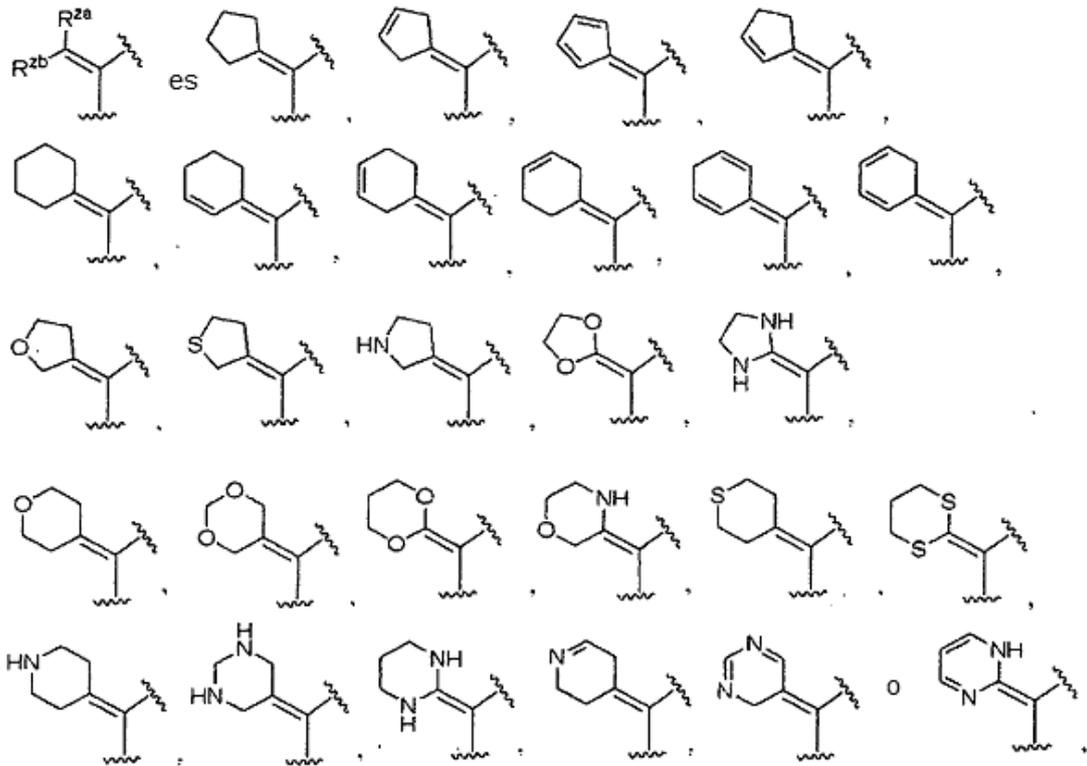


10

Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  en cualquier posición disponible.

15 La frase " $R^{za}$  y  $R^{zb}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo no aromático sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido" incluyen los siguientes ejemplos.

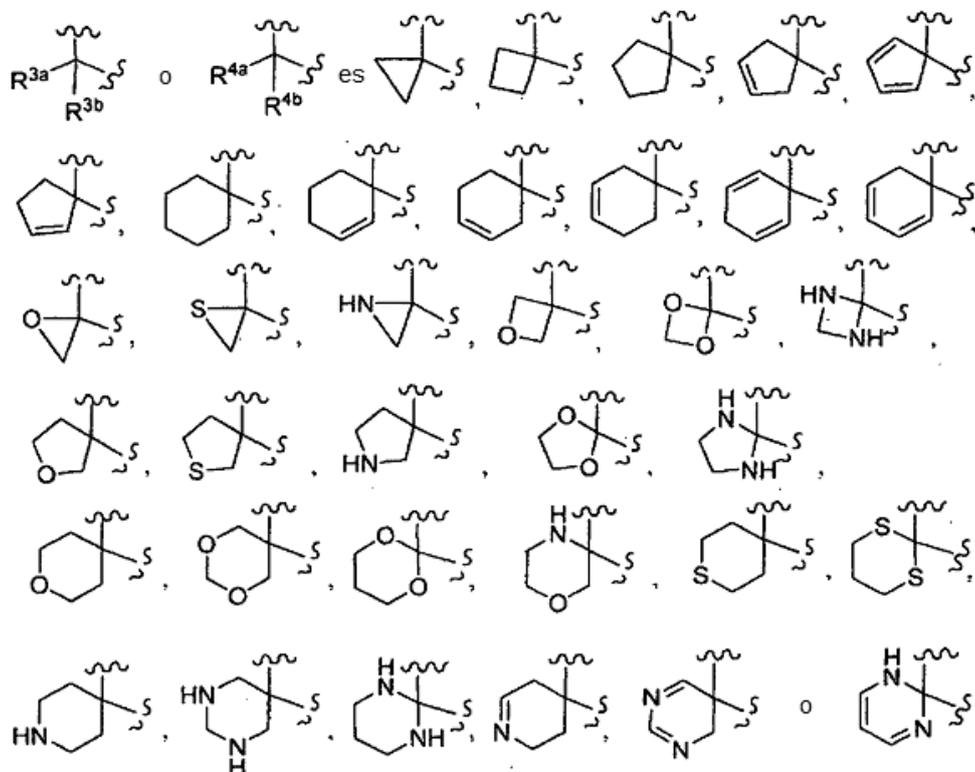
[Formula Química 33]



Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  en cualquier posición disponible.

- 5 Las frases " $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido" y " $R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido" incluyen los siguientes ejemplos.

[Formula Química 34]

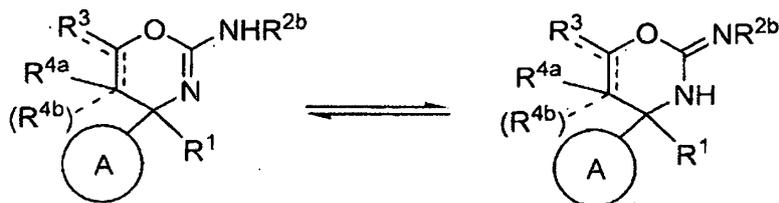


Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  en cualquier posición disponible.

- 5 En la memoria descriptiva, el término "solvato" incluye, por ejemplo, solvatos con disolventes orgánicos e hidratos. Se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos. Ejemplos de solvato incluyen un solvato con acetona, 2-butanol, 2-propanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o dietiléter. Por ejemplo, incluye un hidrato no tóxico y soluble en agua o un solvato tal como un solvato con etanol. En el caso que se forma un hidrato o solvato, el compuesto o la sal pueden coordinarse con cualquier número de moléculas de solvato o moléculas de agua.
- 10 El compuesto de la fórmula (I) incluye una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen sales con metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio; magnesio; metales de transición tales como zinc o hierro; amonio; bases orgánicas; y aminoácidos; o sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico. Ejemplos específicos son ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden formar por métodos ordinarios.
- 15

- 20 Además, el compuesto de la fórmula (I) no está limitado a un isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros, tales como isómeros ceto-enol, isómeros de imina-enamina, diastereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros de rotación; y racemato. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) en la que R<sup>2a</sup> es hidrógeno, incluye los siguientes tautómeros.

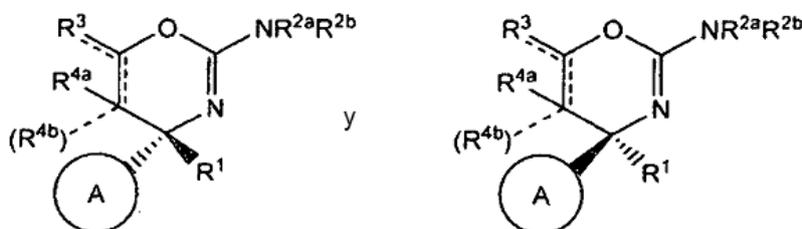
[Formula Química 35]



Los compuestos de las fórmulas (Ia) a (If) mencionados a continuación también incluyen tautómeros similares.

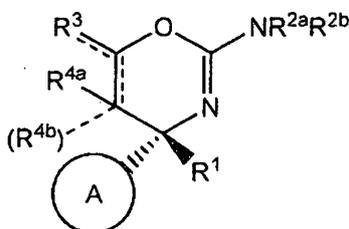
El compuesto de la fórmula (I) tiene un átomo de carbono asimétrico y el compuesto incluye los siguientes isómeros ópticos.

5 [Formula Química 36]



Un ejemplo preferible es el siguiente:

[Formula Química 37]



10 El isómero óptico del compuesto de la fórmula (I) se puede obtener con métodos conocidos tales como cromatografía quiral o formación de sales de diastereoisómeros utilizando un ácido o base ópticamente activo.

Además, uno o más de hidrógeno, carbono u otros átomos del compuesto de la fórmula (I) se pueden sustituir por un isótopo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas radiomarcadas de los compuestos de la fórmula (I). "Radiomarcado", "forma radiomarcada" y similares del compuesto de la fórmula (I) están abarcadas por la presente invención y son útiles como una herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. También es útil para un medicamento.

15 Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el compuesto de la fórmula (I) de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos tritados de la fórmula (I) se pueden preparar mediante la introducción de tritio en el compuesto particular de fórmula (I), por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor adecuadamente sustituido con halógeno de un compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado tal

20

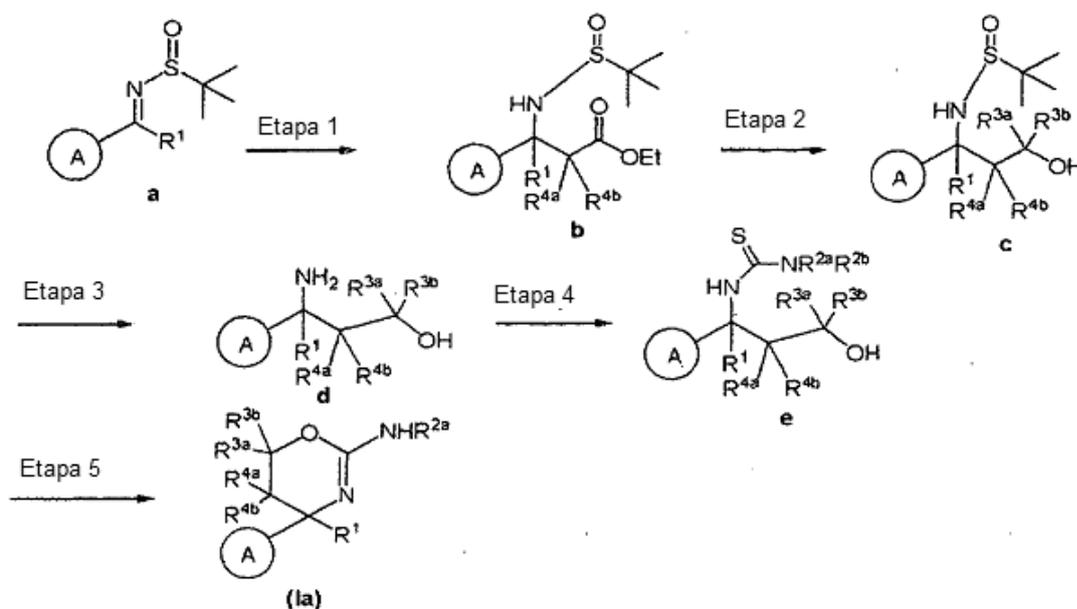
como Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritidos se pueden encontrar en *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. I, Labeled Compounds (Parte A) Capítulo 6 (1987)*. Compuestos marcados con  $^{14}\text{C}$  se pueden preparar mediante el empleo de materiales de partida que tienen un carbono  $^{14}\text{C}$ .

## 5 (Procedimientos Generales)

Los compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) a (If) de la presente invención se pueden preparar por los métodos descritos a continuación. En las etapas siguientes, cuando se posee un sustituyente que interfiere con la reacción, p. ej., hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carbonilo, carboxi, el sustituyente está protegido por el método tal como los descritos de antemano en *Protective Groups in organic Synthesis*, y Theodora W Greene (John Wiley & Sons), y el grupo protector se puede separar en una etapa conveniente.

### 1) Síntesis del Compuesto (Ia)

[Formula Química 38]



15 en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

#### Etapa 1.

Compuesto b se puede preparar añadiendo un reactivo de titanio tal como triisopropóxido de clorotitanio a enolato, que se obtiene por reacción de un éster objetivo tal como propionato de etilo en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente tal como tolueno, diclorometano y tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un compuesto que se puede preparar por los métodos conocidos y haciéndolos reaccionar a -80°C a 30°C, preferiblemente -80°C a 0°C, durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,1 a 12 horas.

#### Etapa 2

Compuesto c se puede preparar añadiendo un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio que está disponible comercialmente o se pueden preparar por los métodos conocidos o un reductor tal como borano, borohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio en el Compuesto b en un disolvente tal como dioxano,

tetrahidrofurano, éter y tolueno, o un disolvente mixto de los mismos, y haciendo reaccionar a -80°C a 80°C, preferiblemente -20°C a 30°C, durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente durante 1 a 12 horas.

Etapa 3

- 5 Compuesto d se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto c en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético en un disolvente tal como dioxano, metanol y diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos a 0°C a 80°C, preferiblemente de 0°C a 30°C durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente durante 1 a 24 horas.

Etapa 4

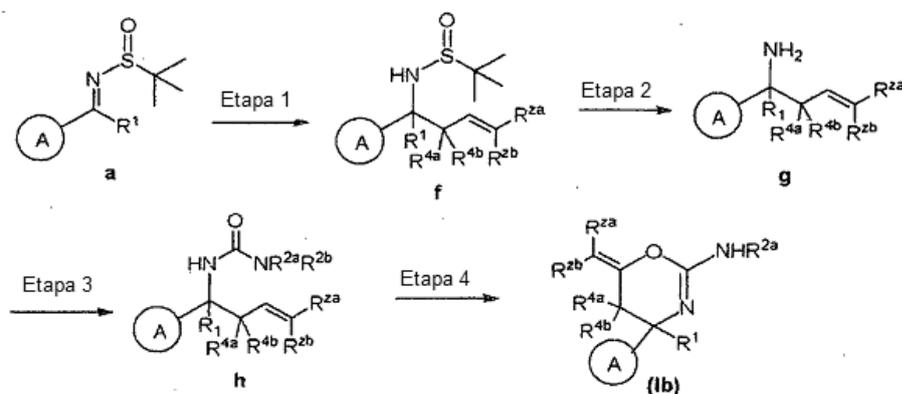
- 10 Compuesto e se puede preparar añadiendo isotiocianato que tiene un grupo protector tal como isotiocianato de benzoilo que está disponible comercialmente o se prepara por los métodos conocidos en el Compuesto d en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un disolvente mixto de los mismos y haciendo reaccionar a -30 a 50°C, preferiblemente -10 a 25°C durante 0,1 a 12 horas, preferiblemente durante 0,1 a 3 horas.

Etapa 5

- 15 Compuesto (1a) se puede preparar añadiendo un agente alquilante tal como yoduro de metilo, sulfato de dietilo y bromuro de bencilo al Compuesto e en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina e hidróxido de sodio en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida y tetrahidrofurano, y haciendo reaccionar a 0 a 200°C, preferiblemente 40 a 150°C, durante 1 a 48 horas, preferiblemente durante 0,5 a 24 horas.

2) Síntesis del Compuesto (1b)

- 20 [Formula Química 39]



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Etapa 1

- 25 Compuesto f se puede preparar añadiendo Compuesto a que se puede preparar por los métodos conocidos por un reactivo de Grignard tal como bromuro de alilmagnesio en un disolvente tal como tolueno, diclorometano y tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos y haciendo reaccionar a -80 a 30°C, preferiblemente -80 a 0°C durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente 0,1 a 12 horas.

Etapa 2

Compuesto g se puede preparar haciendo reaccionar Compuesto f que se prepara en la Etapa 1 en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético en un disolvente tal como dioxano, metanol y diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos de 0 a 80°C, preferiblemente de 0 a 30°C durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

5 Etapa 3

Compuesto h se puede preparar añadiendo isocianato que tiene un grupo protector tal como isocianato de benzilo que está disponible comercialmente o se prepara por los métodos conocidos en el Compuesto g en un disolvente tal como diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un disolvente mixto del mismo y haciendo reaccionar a -30 a 50°C, preferiblemente de -10 a 25°C durante 0,1 a 12 horas, preferiblemente 0,1 a 3 horas.

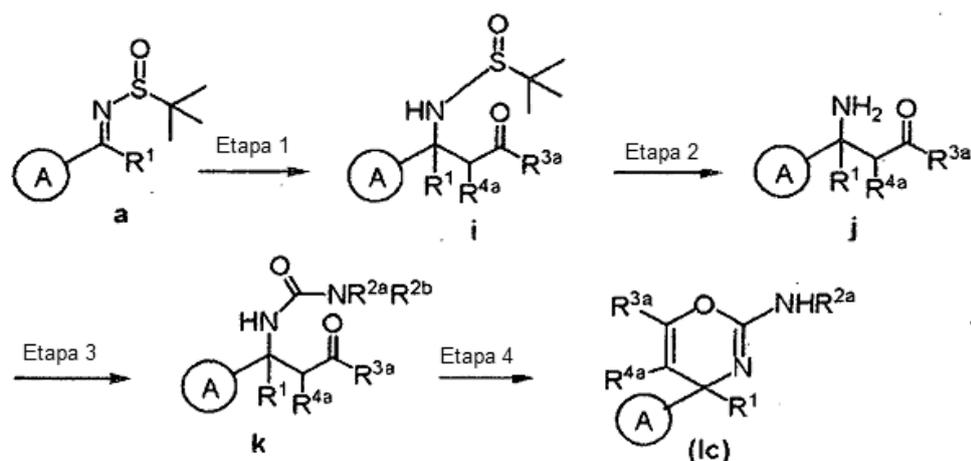
10 Etapa 4

Compuesto (lb) se puede preparar añadiendo una fuente de cationes halogenio tal como yodo, bromo, N-bromosuccinimida (NBS) al Compuesto h en un disolvente tal como diclorometano y haciendo reaccionar a -20 a 40°C, preferiblemente 0 a 20°C durante 0,1 a 12 horas, preferiblemente durante 0,1 a 6 horas, seguido de la adición de una base tal como pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina y haciendo reaccionar a 20 a 100°C, preferiblemente 40 a 80°C durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

15

3) Síntesis de Compuesto (lc)

[Formula Química 40]



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

20 Etapa 1

Compuesto i se puede preparar añadiendo un reactivo de titanio tal como triisopropóxido de clorotitanio a enolato que se puede preparar a partir de un compuesto de carbonilo objetivo tal como dietilcetona en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente tal como tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un compuesto que se puede preparar por los métodos conocidos y haciéndolos reaccionar a -80°C a 30°C, preferiblemente -80°C a 0°C, durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente 0,1 a 1,2 horas.

25

Etapa 2

Compuesto j se puede preparar haciendo reaccionar Compuesto i en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético en un disolvente tal como dioxano, metanol y

diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos a 0 a 80°C, preferiblemente de 0 a 30°C, durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

Etapa 3

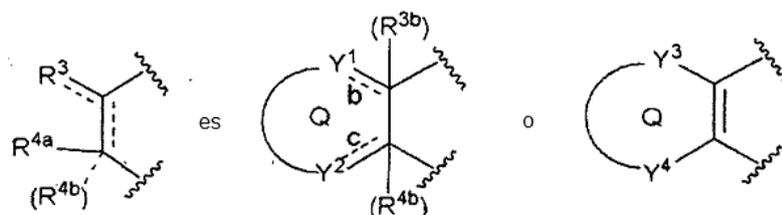
- 5 Compuesto k se puede preparar añadiendo isocianato que tiene un grupo protector tal como isocianato de benzoilo que está disponible comercialmente o se puede preparar por los métodos conocidos en el Compuesto j en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un disolvente mixto de los mismos y haciendo reaccionar a -30 a 50°C, preferiblemente -10 a 15°C durante 0,1 a 12 horas, preferiblemente 0,1 a 3 horas.

Etapa 4

- 10 Compuesto (lc) se puede preparar añadiendo ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado o similar, y haciéndolos reaccionar a 0 a 100°C, preferiblemente a 0 a 60°C durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

Los compuestos (ld) a (lf), es decir, los compuestos de la fórmula (l) en donde

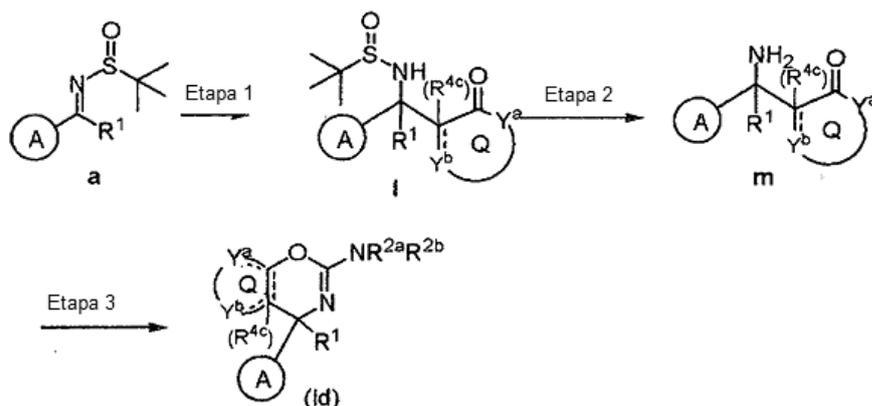
[Formula Química 41]



- 15 se pueden preparar, por ejemplo, por los procedimientos mencionados a continuación.

4) Síntesis del Compuesto (ld)

[Formula Química 42]



- 20 en la que Y<sup>a</sup> es Y<sup>1</sup> o Y<sup>3</sup>, Y<sup>b</sup> es Y<sup>2</sup> o Y<sup>4</sup>, una línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace, y cada uno de los otros símbolos es el mismo que se ha definido anteriormente.

Etapa 1

Compuesto l se puede preparar añadiendo Compuesto a que se puede preparar por los métodos conocidos a enolato que se prepara haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo objetivo tal como ciclopentanona, en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente tal como tolueno, diclorometano y tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos y haciendo reaccionar a -80 a 30°C, preferiblemente a -80 a 0°C durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente 0,1 a 12 horas.

Etapa 2

Compuesto m se puede preparar haciendo reaccionar Compuesto l en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como dioxano, metanol y diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos a 0 a 80°C, preferiblemente 0 a 30°C durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

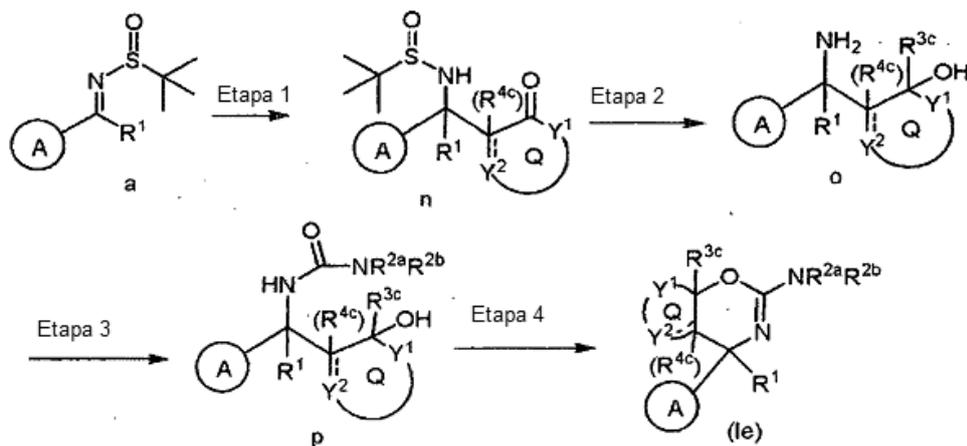
Etapa 3

Compuesto (ld) se puede preparar añadiendo isocianato que tiene un grupo protector tal como isocianato de benzoilo que está disponible comercialmente o se puede preparar por los métodos conocidos en Compuesto m, haciendo reaccionar a -30 a 50°C, preferiblemente -10 a 25°C durante 0,1 a 12 horas, preferiblemente 0,1 a 3 horas, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un disolvente mixto de los mismos, y, posteriormente, añadiendo ácido sulfúrico concentrado o ácido nítrico concentrado, seguido de una reacción a 0 a 100°C, preferiblemente de 0 a 60°C, durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

Compuesto (ld), en donde una línea de trazos discontinuos significa la ausencia de un enlace, se puede preparar mediante la preparación de Compuesto (ld), en donde una cualquiera de una línea de trazos discontinua significa la presencia de un enlace, seguido de la adición de hidrógeno en las condiciones habituales.

5) Síntesis del Compuesto (le)

[Formula Química 43]



en donde cada uno de los símbolos es como se ha definido anteriormente.

25 Etapa 1

Compuesto n se puede preparar mediante añadiendo Compuesto a que se puede preparar por los métodos conocidos a enolato que se prepara haciendo reaccionar un compuesto de carbonilo objetivo tal como ciclopentanona en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio en un disolvente tal como tolueno, diclorometano y tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos y haciendo reaccionar a -80 a 30°C, preferiblemente -80 a 0°C durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente 0,1 a 12 horas.

Etapa 2

- 5 Compuesto o se puede preparar añadiendo un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio que está disponible comercialmente o se puede preparar por los métodos conocidos en el Compuesto n en un disolvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, éter y tolueno, o un disolvente mixto de los mismos, y haciendo reaccionar a -80 a 80°C, preferiblemente de -20 a 30°C durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas, seguido de la reacción en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético a 0 a 80°C, preferiblemente 0 a 30°C durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

Etapa 3

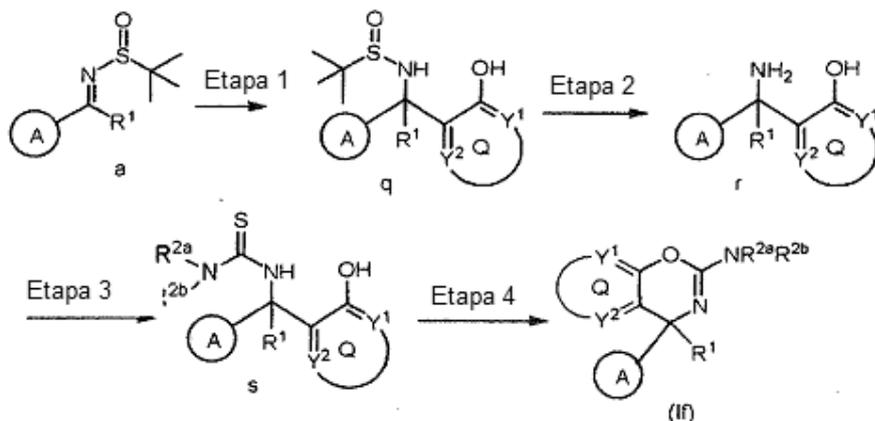
- 10 Compuesto p se puede preparar añadiendo isocianato que tiene un grupo protector tal como isocianato de benzoilo que está disponible comercialmente o se puede preparar por los métodos conocidos en el Compuesto o, haciendo reaccionar a -30 a 50°C, preferiblemente -10 a 25°C, durante 0,1 a 12 horas, preferentemente 0,1 a 3 horas, en un disolvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, tolueno y acetona, o un disolvente mixto de los mismos, y, posteriormente, añadiendo ácido sulfúrico concentrado o ácido nítrico concentrado, seguido de la reacción a 0°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 60°C, durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

15 Etapa 4

El compuesto (le) se puede preparar añadiendo cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similares, y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, o añadiendo un reactivo de cloración tal como 1-cloro-2-trimetilpropenilamina a un Compuesto p en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano y tolueno y haciendo reaccionar a 0 a 100°C, preferiblemente 10 a 50°C durante 0,5 a 72 horas, preferiblemente 0,5 a 6 horas.

20 6) Síntesis de Compuesto (lf)

[Formula Química 44]



en donde cada uno de los símbolos es como se ha definido anteriormente.

Etapa 1

- 25 Compuesto q se puede preparar añadiendo Compuesto a que se puede preparar por los métodos conocidos por un reactivo de Grignard tales como bromuro de fenilmagnesio que tiene un grupo hidroxil opcionalmente protegido en la posición orto o un reactivo de litio tal como piridil-litio que tiene un grupo hidroxil opcionalmente protegido en posición orto y haciéndolos reaccionar en un disolvente tal como tolueno, dietiléter y tetrahydrofurano, o un disolvente mixto de los mismos a -80 a 30°C, preferiblemente -80 a 0°C durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente 0,1 a 12 horas,
- 30 seguido de la separación de un grupo protector del grupo hidroxil por los métodos conocidos.

Etapa 2

Compuesto r se puede preparar haciendo reaccionar Compuesto q en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como dioxano, metanol y diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos a 0°C a 80°C, preferiblemente de 0°C a 30°C durante 0,5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

5 Etapa 3

Compuesto s se puede preparar añadiendo isotiocianato que tiene un grupo protector que está disponible comercialmente o se puede preparar por los métodos conocidos tales como isotiocianato de benzoilo y haciéndolos reaccionar en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un disolvente mixto de los mismos a -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 25°C durante 0,1 a 12 horas, preferiblemente 0,1 a 3 horas.

10 Etapa 4

Compuesto (lf) se puede preparar haciendo reaccionar Compuesto s con un agente alquilante tal como yoduro de metilo, sulfato de dietilo y bromuro de bencilo en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido de sodio, en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida y tetrahidrofurano a 0°C a 200°C, preferiblemente 40°C a 150°C durante 1 a 48 horas, preferiblemente 0,5 a 24 horas.

15 En todas las etapas anteriores, un orden de etapas a implementar se puede cambiar apropiadamente, y cada uno de los compuestos intermedios se puede aislar y utilizar en una etapa siguiente.

7) Conversión de un sustituyente

20 Compuestos (la) a (lf) antes mencionados y compuestos en los que el anillo A está sustituido con diversos sustituyentes, por ejemplo, grupo de anillo B Z o similares, se pueden preparar de acuerdo con el método mencionado anteriormente o los métodos conocidos tales como los métodos descritos en el Documento de Patente 2, el Documento de Patente 3, el Documento de Patente 4, y similares.

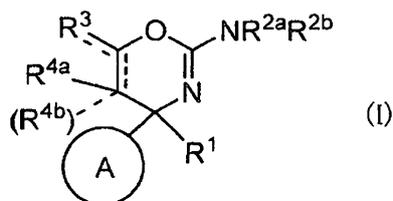
25 Además, el isómero ópticamente activo del compuesto (I) se puede preparar utilizando un compuesto ópticamente activo como material de partida, realizando una síntesis asimétrica en la etapa adecuada para preparar un compuesto intermedio ópticamente activo o una resolución óptica del racemato del compuesto intermedio o el compuesto objetivo en la etapa apropiada. El método de resolución óptica incluye la separación de isómero óptico utilizando una columna ópticamente activa, utilizando la resolución óptica cinética reacciones enzimáticas o similares, la cristalización y la separación de los diastereómeros mediante la formación de sales utilizando ácidos quirales o bases quirales, la cristalización preferencial o similares.

30 Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran a continuación. Cada uno de los símbolos es como se ha definido anteriormente.

(A)

En la fórmula (I), se ejemplifica lo siguiente.

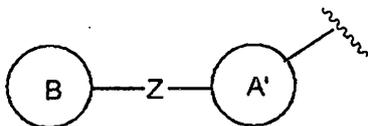
[Formula Química 45]



35 El anillo A incluye carbociclo sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido.

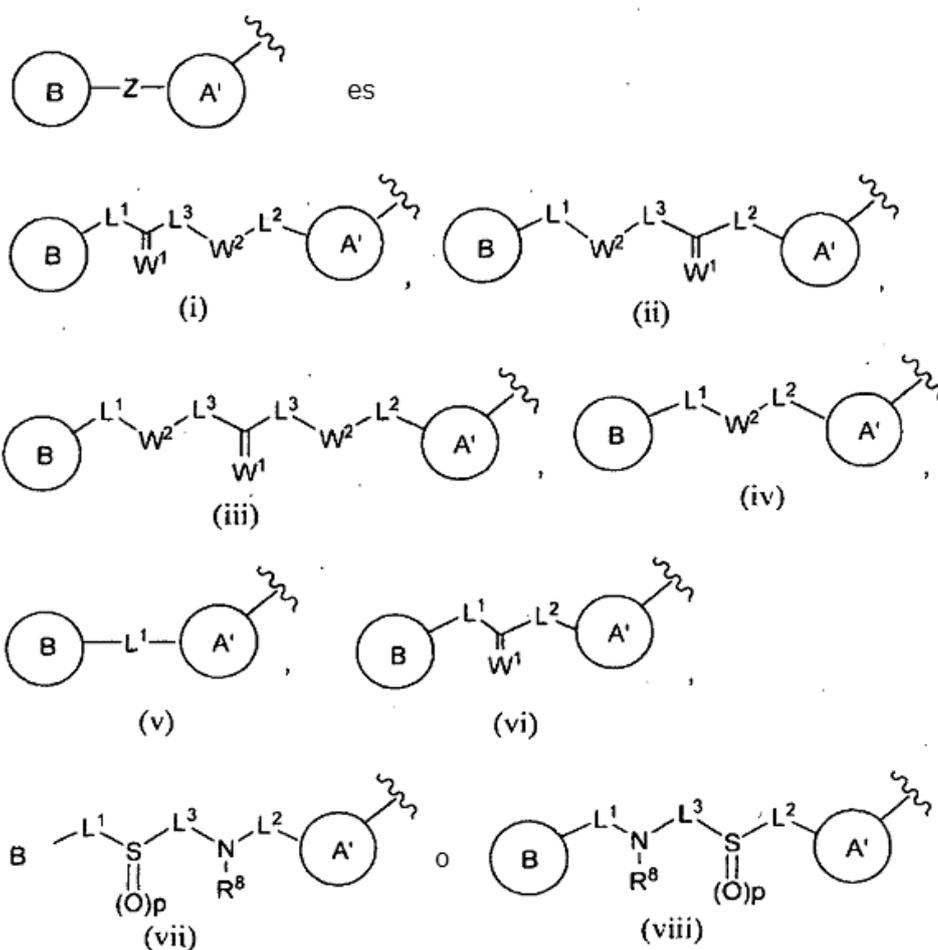
Anillo A incluye

[Formula Química 46]



en donde

5 [Formula Química 47]



El anillo A' y el anillo B son cada uno independientemente, carbociclo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido

10 L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> son, cada uno independientemente, un enlace, alquileno sustituido o no sustituido o alquenileno sustituido o no sustituido o alquileno sustituido o no sustituido,

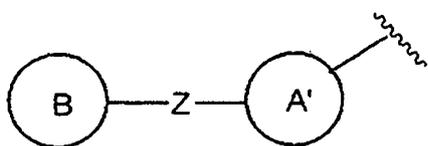
=W<sup>1</sup> es =O, =S, o =NR<sup>9</sup>,

W<sup>2</sup> es O, S o N(R<sup>8</sup>),

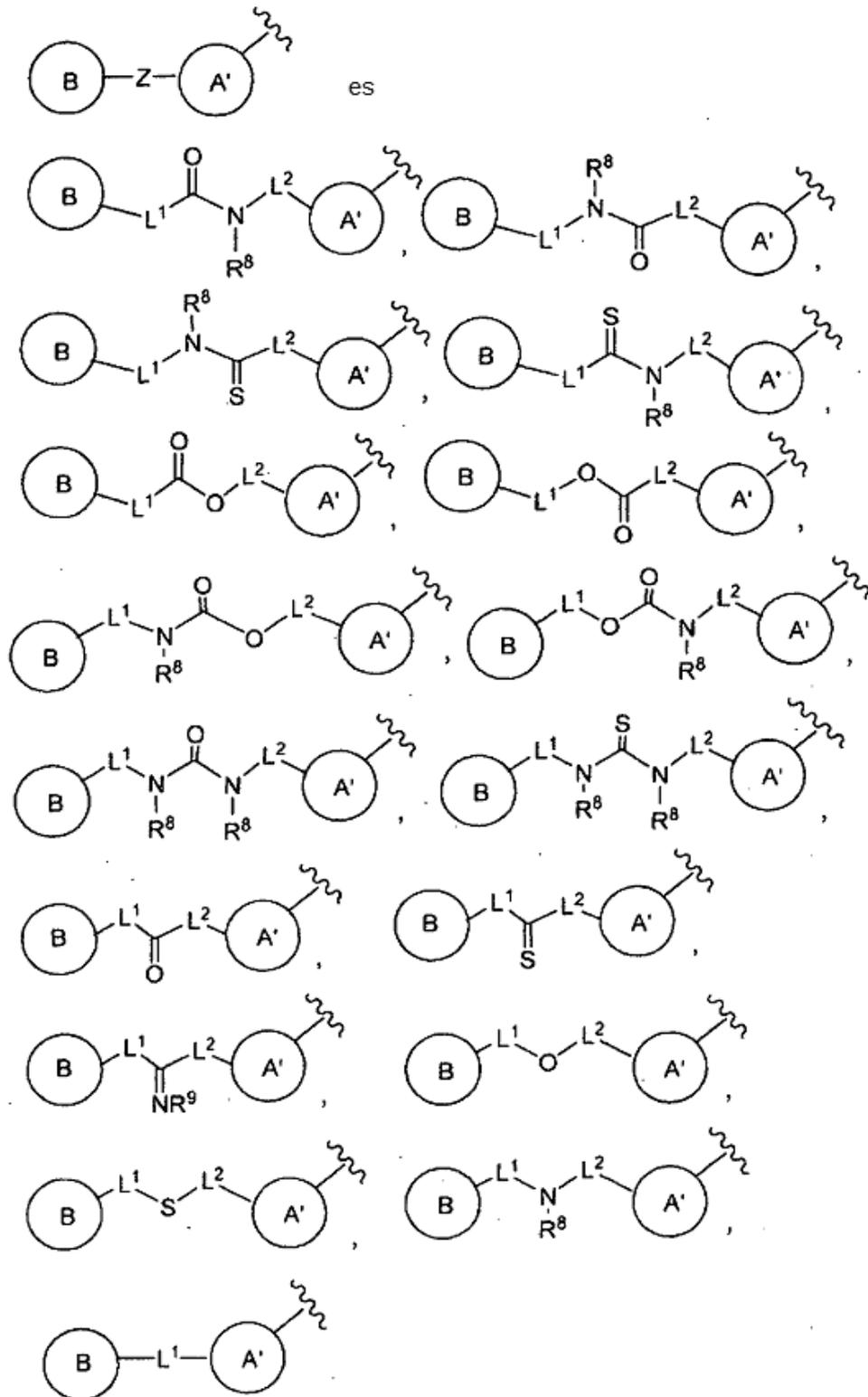
R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

- 5  $R^9$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, cuando el anillo A es (i), entonces el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$ , o el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de nitrógeno de  $W^2$  pueden estar conectados con alqueno sustituido o no sustituido para formar un anillo,
- 10 cuando el anillo A es (ii), entonces el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$ , o el átomo de nitrógeno de  $W^2$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$  pueden estar conectados con alqueno sustituido o no sustituido para formar un anillo,
- 15 cuando el anillo A es (iii), entonces dos átomos de nitrógeno de  $W^2$  pueden estar conectados con alqueno sustituido o no sustituido para formar un anillo,
- cuando el anillo A es (vi), entonces el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$  pueden estar conectados con alqueno sustituido o no sustituido para formar un anillo, p es 1 o 2, y
- cuando están presentes múltiples  $L^3$ , múltiples  $W^2$  o múltiples  $R^9$ , cada uno de ellos puede ser independientemente diferente.

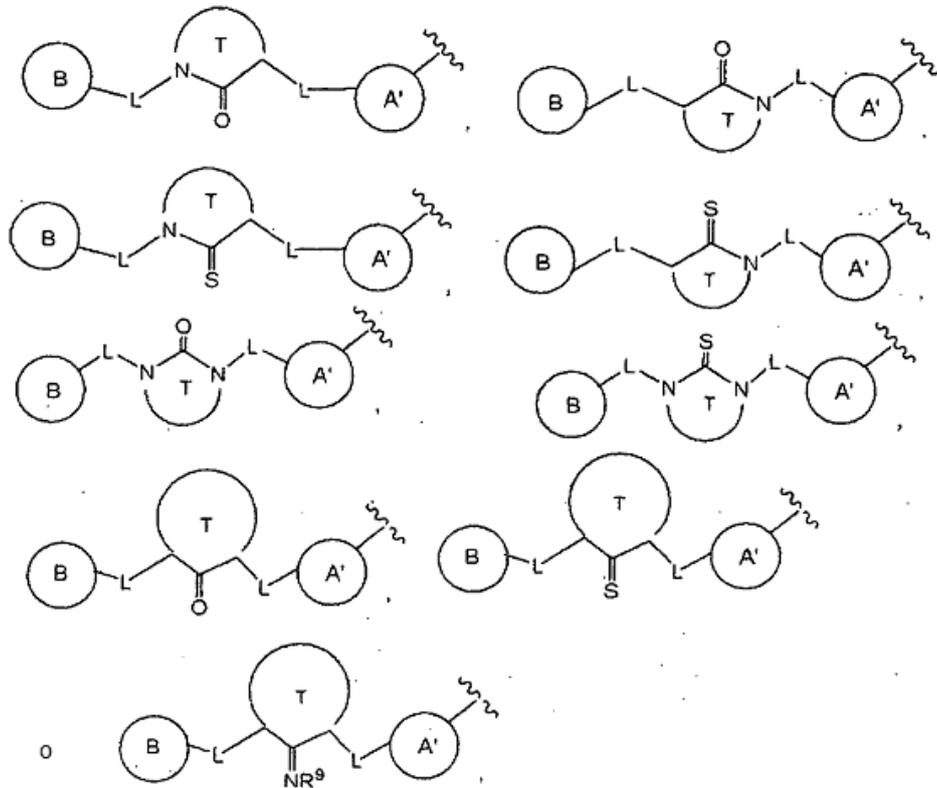
El anillo A incluye  
[Fórmula Química 48]



- 20 en donde  
[Fórmula Química 49]

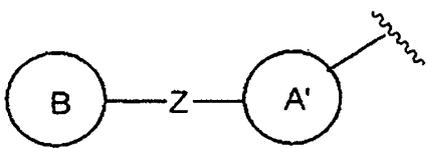


[Fórmula Química 50]



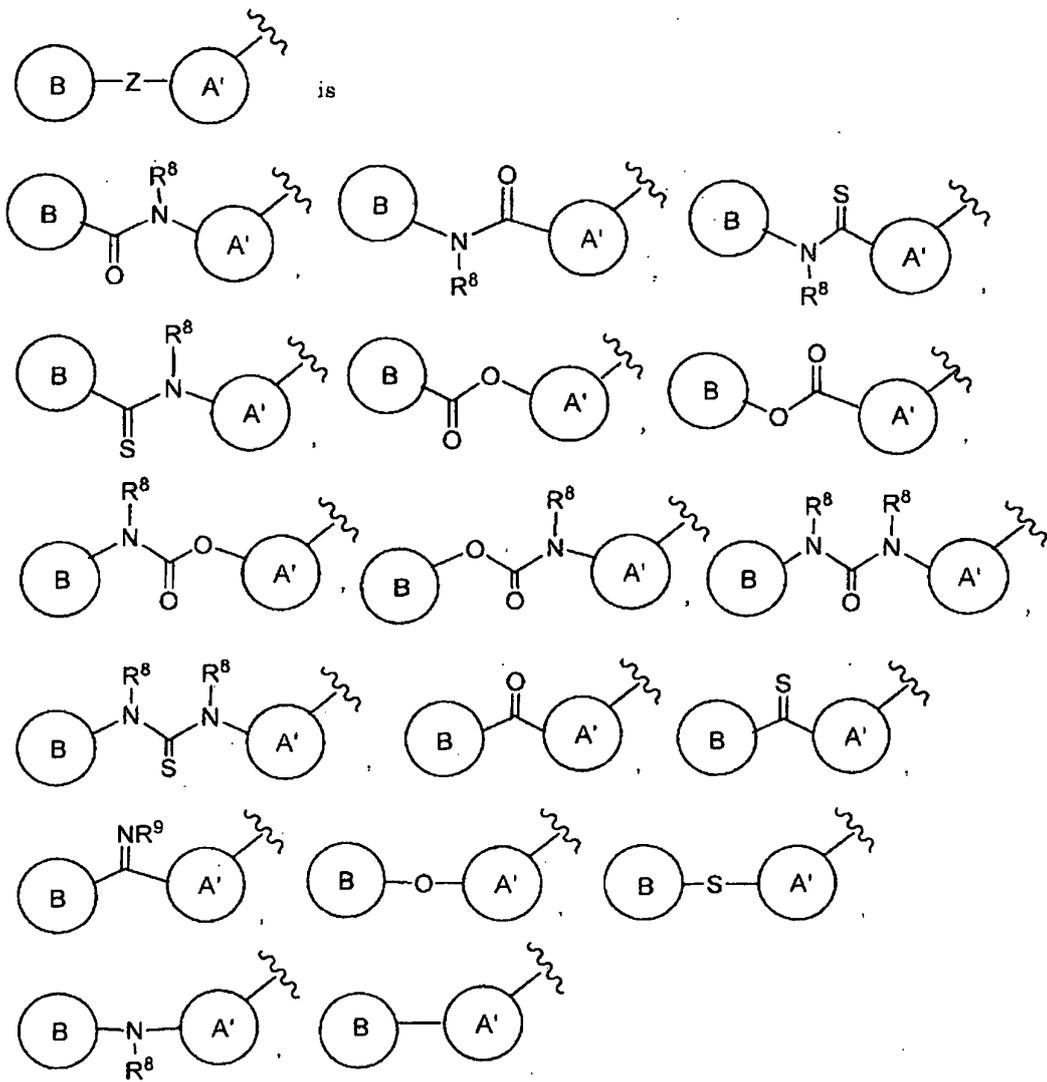
5 en la que L es, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquilileno sustituido o no sustituido, el anillo T es un anillo que puede estar sustituido con un o unos grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , y cada uno de los otros símbolos es el mismo que se ha definido anteriormente.  
El anillo A incluye

[Formula Química 51]

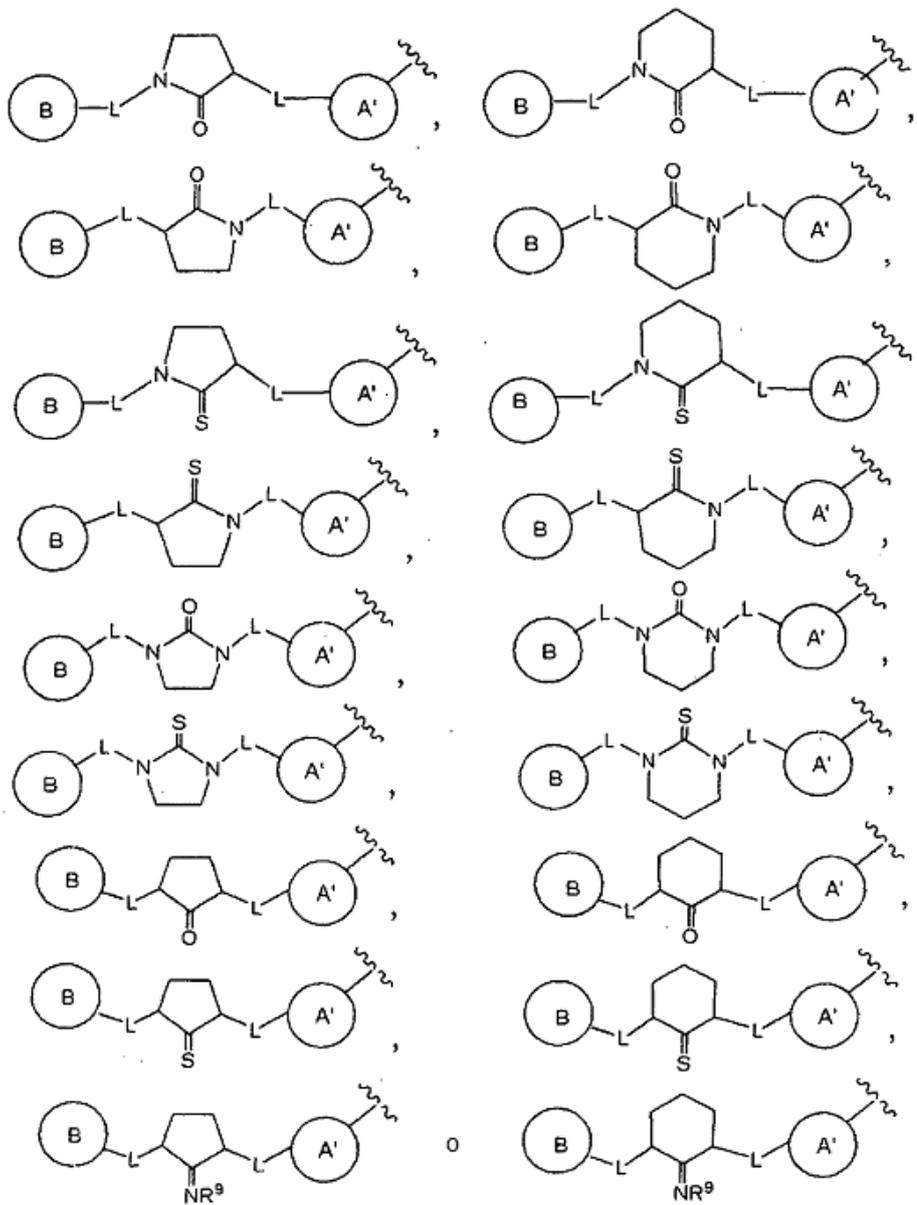


10

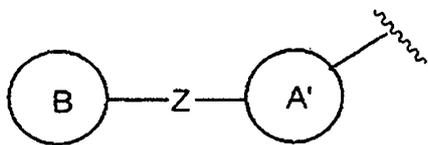
en donde  
[Fórmula Química 52]



[Fórmula Química 53]



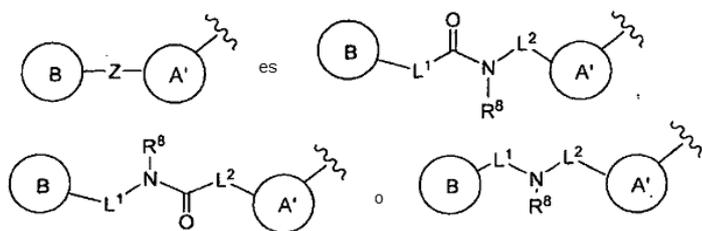
El anillo A incluye  
[Fórmula Química 54]



5

en donde

[Fórmula Química 55]

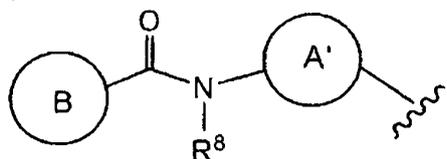


- 5  $L^1$  y  $L^2$  incluyen cada uno independientemente un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinileno sustituido o no sustituido, y  $R^8$  incluye hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido.

$R^8$  incluye hidrógeno.

El anillo A incluye

[Fórmula Química 56]



10

El anillo A' y el anillo B incluyen, cada uno independientemente, carbociclo sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido.

El anillo A' es, por ejemplo, benceno sustituido o no sustituido, y el anillo B es piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida o pirazina sustituida o no sustituida.

- 15  $R^1$  incluye alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

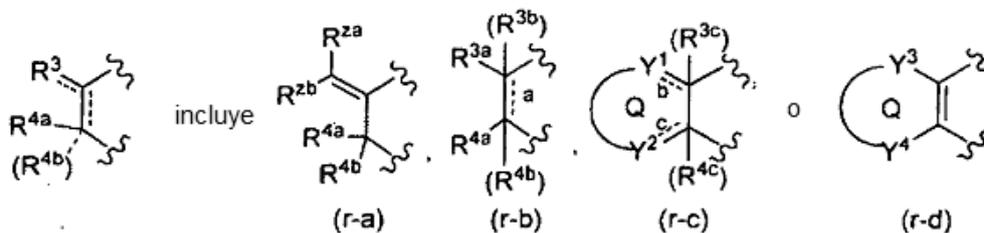
- 20  $R^1$  incluye alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, ciano, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

$R^1$  es, por ejemplo, alquilo C1 a C3 no sustituido.

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido.

- 25  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, por ejemplo, ambos hidrógeno.

[Fórmula Química 57]



5 Como un aspecto, en el sustituyente (r-a),  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , cada uno independientemente, incluye hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociclioxi sustituido o no sustituido, carbocicliiltio sustituido o no sustituido, carbocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclioxi sustituido o no sustituido, heterocicliiltio sustituido o no sustituido, heterocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido.

15 Como un aspecto, en el sustituyente (r-a), ejemplos de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido, o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-a), ejemplos de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-b), la línea discontinua a indica, por ejemplo, la presencia de un enlace.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-b), la línea discontinua a indica, por ejemplo, la ausencia de un enlace.

20 Como un aspecto, en el sustituyente (r-b),  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociclioxi sustituido o no sustituido, carbocicliiltio sustituido o no sustituido, carbocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclioxi sustituido o no sustituido, heterocicliiltio sustituido o no sustituido, heterocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, heterocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y cuando la línea discontinua a significa un enlace, entonces  $R^{3b}$  está ausente.

40 Como un aspecto, en el sustituyente (r-b), ejemplos de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido,

5 carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicliilsulfino sustituido o no sustituido, carbocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterociclitio sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicliilsulfino sustituido o no sustituido, heterocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, y cuando la línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{3b}$  está ausente.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-b),  $R^{3a}$  es, por ejemplo, alquilo,  $R^{3b}$  es, por ejemplo, hidrógeno, y la línea discontinua a significa la ausencia de un enlace.

10 Como un aspecto, en el sustituyente (r-b), ambos de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son hidrógeno, y la línea discontinua a significa la ausencia de un enlace.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-b),  $R^{3a}$  es, por ejemplo, hidrógeno y la línea discontinua a significa la presencia de un enlace.

Como un aspecto, en los sustituyente (r-b),  $R^{3a}$  es, por ejemplo, alquilo, y la línea discontinua a significa la presencia de un enlace.

15 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c), ejemplos de  $R^{3c}$  son hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, y cuando la línea discontinua b significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{3c}$  está ausente.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-c),  $R^{3c}$  es, por ejemplo, hidrógeno y la línea discontinua b significa la ausencia de un enlace.

25 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c),  $R^{3c}$  está, por ejemplo, ausente y la línea discontinua b significa la presencia de un enlace.

30 Como un aspecto, en el sustituyente (r-a), (r-b) y/o (r-c),  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicliilsulfino sustituido o no sustituido, carbocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterociclitio sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicliilsulfino sustituido o no sustituido, heterocicliilsulfonilo sustituido o no sustituido,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y cuando la línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{4b}$  está ausente y cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{4c}$  está ausente.

45 Como un aspecto, en el sustituyente (r-a), (r-b) o (r-c),  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son, cada uno independientemente, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido, y cuando la línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{4b}$  está ausente, y cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{4c}$  está ausente.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-a), por ejemplo, ambos  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son hidrógeno.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-b), por ejemplo, ambos  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son hidrógeno y la línea discontinua a una significa la ausencia de un enlace.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-b),  $R^{4a}$  es, por ejemplo, hidrógeno, y la línea discontinua a significa la presencia de un enlace.

- 5 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c),  $R^{4c}$  es, por ejemplo, hidrógeno y la línea discontinua c significa la ausencia de un enlace.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-c),  $R^{4c}$  está, por ejemplo, ausente y la línea discontinua c significa la presencia de un enlace.

- 10 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d), el anillo Q es, por ejemplo, carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-c),  $Y^1$  e  $Y^2$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-(CR^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ .

Como un aspecto, en el sustituyente (r-c),  $Y^1$  e  $Y^2$  son, por ejemplo, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$  o  $-C(R^5)=$ .

- 15 Como un aspecto, en el sustituyente (r-d),  $Y^3$  e  $Y^4$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ , u  $-O-$ .

Como un aspecto, en el sustituyente (r-d),  $Y^3$  e  $Y^4$  son, por ejemplo, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ .

- 20 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d),  $R^5$  y  $R^6$  son, por ejemplo, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciltio sustituido o no sustituido, carbociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciltio sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido.

- 35 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d),  $R^5$  y  $R^6$  son, por ejemplo, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciltio, sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido,.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d),  $R^5$  y  $R^6$  son, por ejemplo, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no

sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido.

5 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d),  $R^7$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido.

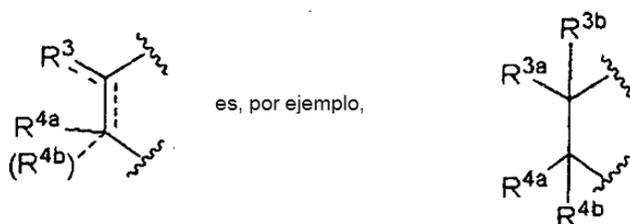
20 Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d),  $R^7$  es, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterociciloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido.

Como un aspecto, en el sustituyente (r-c) o (r-d),  $R^7$  es, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido.

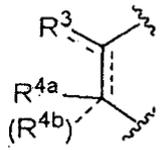
[Fórmula Química 58]



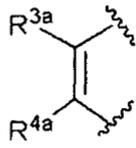
[Fórmula Química 59]



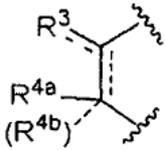
[Fórmula Química 60]



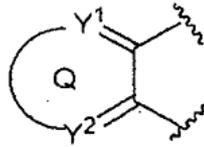
es, por ejemplo,



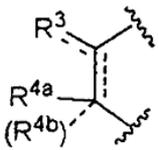
[Fórmula Química 61]



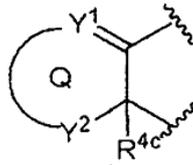
es, por ejemplo,



[Fórmula Química 62]

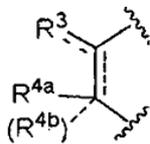


es, por ejemplo,

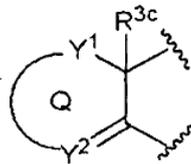


5

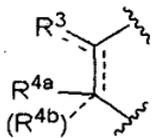
[Fórmula Química 63]



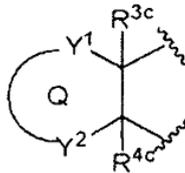
es, por ejemplo,



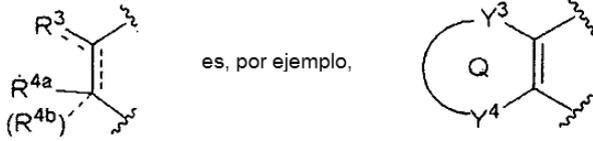
[Fórmula Química 64]



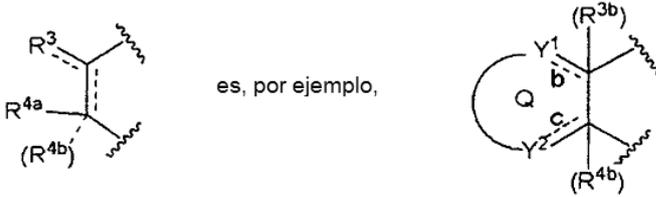
es, por ejemplo,



10 [Fórmula Química 65]

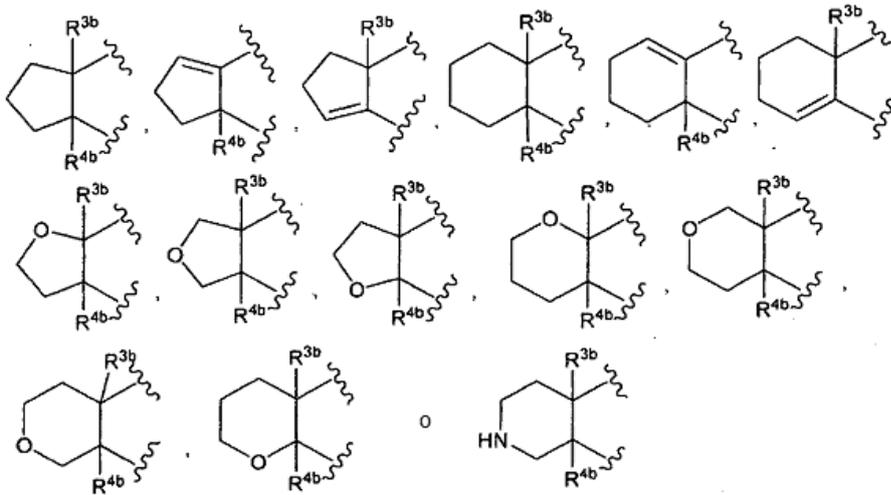


[Fórmula Química 66]



y más específicamente,

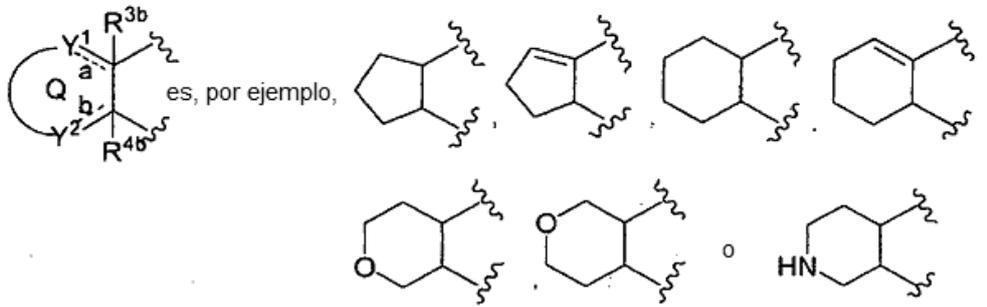
5 [Fórmula Química 67]



f

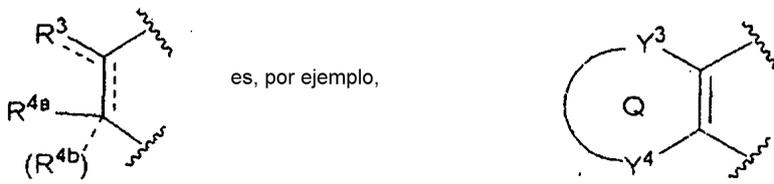
Cualquier posición disponible en estos grupos puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .

10 [Fórmula Química 68]



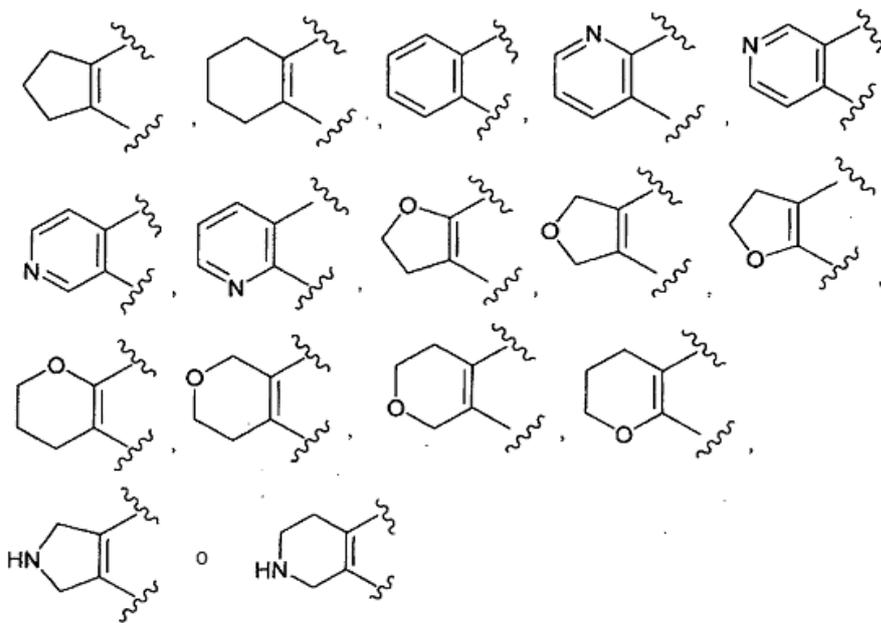
Cualquier posición disponible en estos grupos puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .

5 [Fórmula Química 69]



y más específicamente,

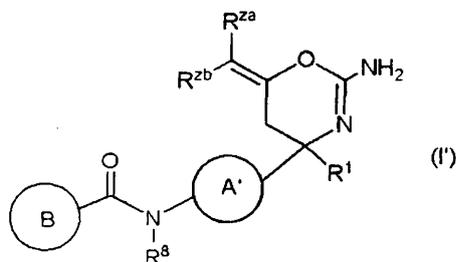
[Fórmula Química 70]



Cualquier posición disponible en estos grupos puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .

Como un aspecto, en el compuesto (J), el compuesto siguiente se ejemplifica:

5 [Fórmula Química 71]

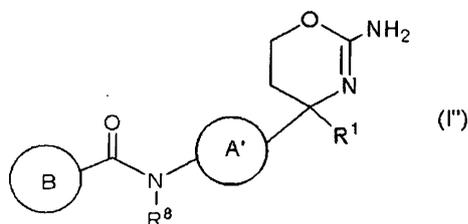


en el que el anillo A' es carbociclo sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, el anillo B es piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida o pirazina sustituida o no sustituida, en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino o ciano,

10  $R^1$  es alquilo sustituido o no sustituido, más específicamente,  $R^1$  es alquilo no sustituido,  $R^8$  es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, más específicamente,  $R^8$  es hidrógeno,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, más específicamente, ambos  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son hidrógeno.

15 Como otro aspecto, el compuesto siguiente se ejemplifica:

[Fórmula Química 72]



en el que el anillo A' es carbociclo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es, por ejemplo, halógeno; tiofeno sustituido o no sustituido, en que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno,

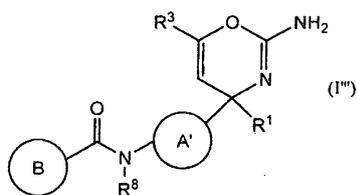
20 el anillo B es piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, pirazina sustituida o no sustituida, en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino o ciano,

$R^1$  es alquilo sustituido o no sustituido, más específicamente,  $R^1$  es alquilo no sustituido,

25  $R^8$  es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, más específicamente,  $R^8$  es hidrógeno.

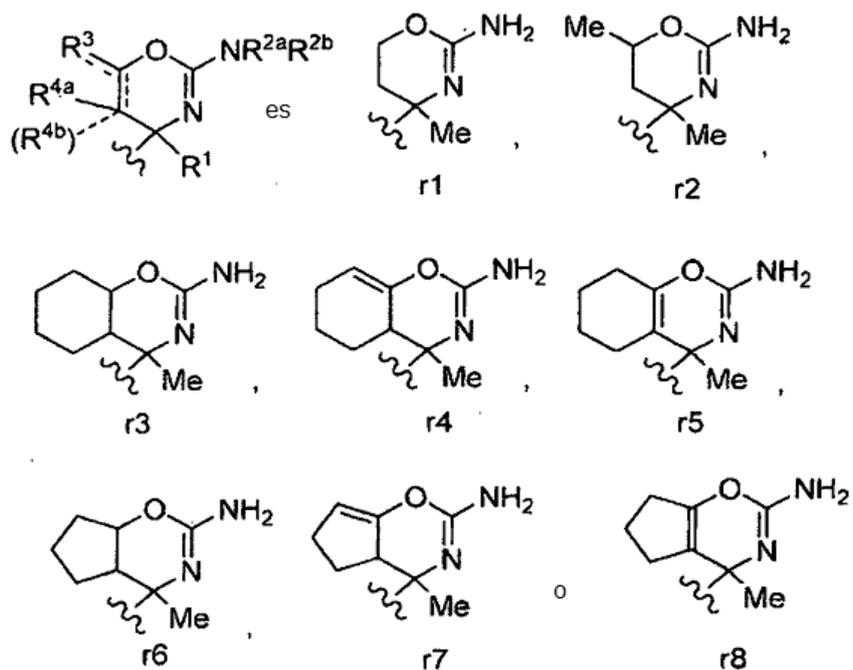
Como otro aspecto, se ejemplifica el compuesto siguiente:

[Fórmula Química 73]



- 5 en donde el anillo A' es carbociclo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es por ejemplo halógeno, el anillo B es piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida o pirazina sustituida o no sustituida, en el que el sustituyente es, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino o ciano, R<sup>1</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, más específicamente, R<sup>1</sup> es alquilo no sustituido, R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, más específicamente, R<sup>3</sup> es alquilo no sustituido, R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, más específicamente, R<sup>8</sup> es hidrógeno.

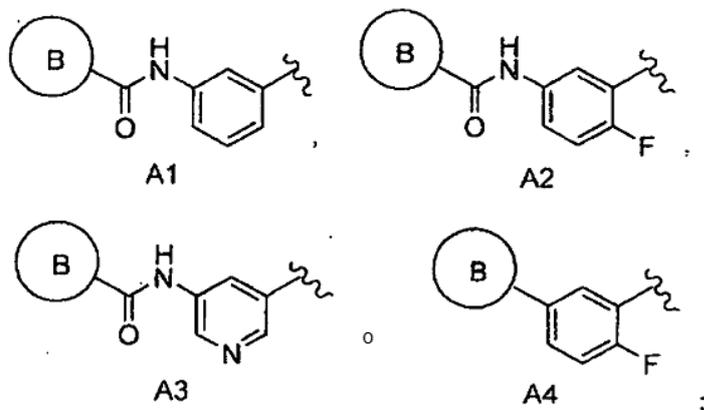
- 10 Como otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) en donde:  
[Fórmula Química 74]



en el que Me es metilo;

el compuesto de la fórmula (I), en la que el anillo A es

- 15 [Fórmula Química 75]



el compuesto de la fórmula (I), en la que el anillo B es

[Fórmula Química 76]

en la que  $R^{b1}$  y  $R^{b2}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, cloro, fluoro, metoxi, butiniloxi, ciano, amino o carbamoilo;

el compuesto de la fórmula (I), en el que la combinación del anillo B,  $R^{b1}$  y  $R^{b2}$  (B,  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ) es la siguiente:

- (B1, hidrógeno, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b1)
- (B1, hidrógeno, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b2)
- (B1, hidrógeno, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b3),
- (B1, hidrógeno, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b4),
- (B1, hidrógeno, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b5),
- (B1, hidrógeno, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b6),
- (B1, hidrógeno, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b7),
- (B1, hidrógeno, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b8),
- (B1, cloro, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b9),
- (B1, cloro, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b10),
- (B1, cloro, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b11),
- (B1, cloro, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b12),
- (B1, cloro, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b13),
- (B1, cloro, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b14),
- (B1, cloro, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b15),
- (B1, cloro, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b16),
- (B1, fluoro, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b17),
- (B1, fluoro, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b18),
- (B1, fluoro, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b19),
- (B1, fluoro, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b20),
- (B1, fluoro, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b21),
- (B1, fluoro, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b22),
- (B1, fluoro, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b23),
- (B1, fluoro, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b24),
- (B1, metoxi, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b25),
- (B1, metoxi, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b26),
- (B1, metoxi, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b27),
- (B1, metoxi, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b28),
- (B1, metoxi, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b29),
- (B1, metoxi, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b30),
- (B1, metoxi, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b31),
- (B1, metoxi, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b32),
- (B1, butiniloxi, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b33),
- (B1, butiniloxi, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b34),
- (B1, butiniloxi, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b35),
- (B1, butiniloxi, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b36),

- (B1, butiniloxi, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b37),  
 (B1, butiniloxi, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b38),  
 (B1, butiniloxi, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b39),  
 5 (B1, ciano, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b40),  
 (B1, ciano, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b41),  
 (B1, ciano, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b42),  
 (B1, ciano, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b43),  
 (B1, ciano, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b44),  
 10 (B1, ciano, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b45),  
 (B1, ciano, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo es b46),  
 (B1, ciano, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b47),  
 (B1, amino, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b48),  
 (B1, amino, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b49),  
 15 (B1, amino, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b50),  
 (B1, amino, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b51),  
 (B1, amino, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b52),  
 (B1, amino, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b53),  
 (B1, carbamoilo, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b54),  
 20 (B1, carbamoilo, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b55),  
 (B1, carbamoilo, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b56),  
 (B1, carbamoilo; metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b57),  
 (B1, carbamoilo, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b58),  
 (B1, carbamoilo, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b59),
- 25 (B3, hidrógeno, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b60),  
 (B3, hidrógeno, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b61),  
 (B3, hidrógeno, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b62),  
 (B3, hidrógeno, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b63),  
 30 (B3, hidrógeno, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b64),  
 (B3, hidrógeno, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b65),  
 (B3, hidrógeno, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b66),  
 (B3, hidrógeno, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b67),  
 (B3, cloro, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b68),  
 (B3, cloro, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b69),  
 35 (B3, cloro, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b70),  
 (B3, cloro, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b71),  
 (B3, cloro, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b72),  
 (B3, cloro, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b73),  
 (B3, cloro, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b74),  
 40 (B3, cloro, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b75),  
 (B3, fluoro, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b76),  
 (B3, fluoro, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b77),  
 (B3, fluoro, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b78),  
 (B3, fluoro, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b79),  
 45 (B3, fluoro, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b80),  
 (B3, fluoro, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b81),  
 (B3, fluoro, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b82),  
 (B3, fluoro, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b83),  
 (B3, metoxi, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b84),  
 50 (B3, metoxi, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b85),  
 (B3, metoxi, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b86),  
 (B3, metoxi, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b87),  
 (B3, metoxi, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b88),  
 (B3, metoxi, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b89),  
 55 (B3, metoxi, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b90),  
 (B3, metoxi, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b91),  
 (B3, butiniloxi, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b92),  
 (B3, butiniloxi, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b93),  
 (B3, butiniloxi, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b94),  
 60 (B3, butiniloxi, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b95),  
 (B3, butiniloxi, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b96),

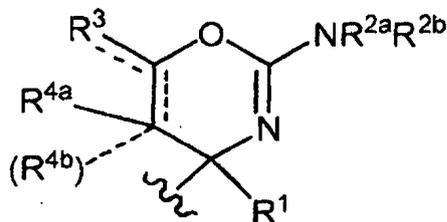
- (B3, butiniloxi, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b97),  
 (B3, butiniloxi, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b98),  
 (B3, ciano, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b99),  
 (B3, ciano, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b100),  
 5 (B3, ciano, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b101),  
 (B3, ciano, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b102),  
 (B3, ciano, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b103),  
 (B3, ciano, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b104),  
 (B3, ciano, amino) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b105),  
 10 (B3, ciano, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b106),  
 (B3, amino, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b107),  
 (B3, amino, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b108),  
 (B3, amino, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b109),  
 (B3, amino, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b110),  
 15 (B3, amino, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b111),  
 (B3, amino, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b112),  
 (B3, carbamoilo, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b113),  
 (B3, carbamoilo, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b114),  
 (B3, carbamoilo, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b115),  
 20 (B3, carbamoilo, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b116),  
 (B3, carbamoilo, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b117), o  
 (B3, carbamoilo, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como anillo B es b118),

el compuesto de la fórmula (I), en la que la combinación de los anillos B y R<sup>b1</sup> (B, R<sup>b1</sup>) es el siguiente:

- 25 (B2, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b119),  
 (B2, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b120),  
 (B2, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b121),  
 (B2, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b122),  
 (B2, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b123),  
 (B2, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b124),  
 30 (B2, amino) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b125),  
 (B2, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b126),  
 (B4, hidrógeno) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b127),  
 (B4, cloro) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b128),  
 (B4, fluoro) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b129),  
 35 (B4, metoxi) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b130),  
 (B4, butiniloxi) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b131),  
 (B4, ciano) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b132),  
 (B4, amino) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b133) o  
 (B4, carbamoilo) (al que se alude de aquí en adelante como Anillo B es b134).

40 En la fórmula (I), la combinación de

[Fórmula Química 77]



anillo A y anillo B (r, A, b) es como sigue:

- 45 (r1,A1,b1),(r1,A1,b2),(r1,A1,b3),(r1,A1,b4),(r1,A1,b5),(r1,A1,b6),(r1,A1,b7),(r1,A1,b8),(r1,A1,b9),(r1,A1,b10),(r1,A1,b11),(r1,A1,b12),(r1,A1,b13),(r1,A1,b14),(r1,A1,b15),(r1,A1,b16),(r1,A1,b17),(r1,A1,b18),(r1,A1,b19),(r1,A1,b20),(r1,A1,b21),(r1,A1,b22),(r



ES 2 590 038 T3

64),(r1,A4,b65),(r1,A4,b66),(r1,A4,b67),(r1,A4,b68),(r1,A4,b69),(r1,A4,b70),(r1,A4,b71),(  
 r1,A4,b72),(r1,A4,b73),(r1,A4,b74),(r1,A4,b75),(r1,A4,b76),(r1,A4,b77),(r1,A4,b78),(r1,A  
 4,b79),(r1,A4,b80),(r1,A4,b81),(r1,A4,b82),(r1,A4,b83),(r1,A4,b84),(r1,A4,b85),(r1,A4,b8  
 6),(r1,A4,b87),(r1,A4,b88),(r,A4,b89),(r1,A4,b90),(r1,A4,b91),(r1,A4,b92),(r1,A4,b93),(r  
 5 1,A4,b94),(r1,A4,b95),(r1,A4,b96),(r1,A4,b97),(r1,A4,b98),(r1,A4,b99),(r1,A4,b100),(r1,A  
 4,b101),(r1,A4,b102),(r1,A4,b103),(r1,A4,b104),(r1,A4,b105),(r1,A4,b106),(r1,A4,b107),(r  
 1,A4,b108),(r1,A4,b109),(r1,A4,b110),(r1,A4,b111),(r1,A4,b112),(r1,A4,b113),(r1,A4,b114  
 ),(r1,A4,b115),(r1,A4,b116),(r1,A4,b117),(r1,A4,b118),(r1,A4,b119),(r1,A4,b120),(r1,A4,b  
 121),(r1,A4,b122),(r1,A4,b123),(r1,A4,b124),(r1,A4,b125),(r1,r1,A4,b126),(r1,A4,b127),(r1,  
 10 A4,b128),(r1,A4,b129),(r1,A4,b130),(r1,A4,b131),(r1,A4,b132),(r1,A4,b133),(r1,A4,b134),

(r2,A1,b1),(r2,A1,b2),(r2,A1,b3),(r2,A1,b4),(r2,A1,b5),(r2,A1,b6),(r2,A1,b7),(r2,A1,b8),(r2  
 ,A1,b9),(r2,A1,b10),(r2,A1,b11),(r2,A1,b12),(r2,A1,b13),(r2,A1,b14),(r2,A1,b15),(r2,A1,b1  
 6),(r2,A1,b17),(r2,A1,b18),(r2,A1,b19),(r2,A1,b20),(r2,A1,b21),(r2,A1,b22),(r2,A1,b23),(r  
 2,A1,b24),(r2,A1,b25),(r2,A1,b26),(r2,A1,b27),(r2,A1,b28),(r2,A1,b29),(r2,A1,b30),(r2,A1  
 ,b31),(r2,A1,b32),(r2,A1,b33),(r2,A1,b34),(r2,A1,b35),(r2,A1b36),(r2,A1,b37),(r2,A1,b38)  
 15 ,(r2,A1,b39),(r2,A1,b40),(r2,A1,b41),(r2,A1,b42),(r2,A1,b43),(r2,A1,b44),(r2,A1,b45),(r2,  
 A1,b46),(r2,A1,b47),(r2,A1,b48),(r2,A1,b49),(r2,A1,b50),(r2,A1,b51),(r2,A1,b52),(r2,A1,b  
 53),(r2,A1,b54),(r2,A1,b55),(r2,A1,b56),(r2,A1,b57),(r2,A1,b58),(r2,A1,b59),(r2,A1,b60),(  
 r2,A1,b61),(r2,A1,b62),(r2,A1,b63),(r2,A1,b64),(r2,A1,b65),(r2,A1,b66),(r2,A1,b67),(r2,A  
 20 1,b68),(r2,A1,b69),(r2,A1,b70),(r2,A1,b71),(r2,A1,b72),(r2,A1,b73),(r2,A1,b74),(r2,A1,b7  
 5),(r2,A1,b76),(r2,A1,b77),(r2,A3,b78),(r2,A1,b79),(r2,A1,b80),(r2,A1,b81),(r2,A1,b82),(r  
 2,A1,b83),(r2,A1,b84),(r2,A1,b85),(r2,A1,b86),(r2,A1,b87),(r2,A1,b88),(r2,A1,b89),(r2,A1,  
 b90),(r2,A1,b91),(r2,A1,b92),(r2,A1,b93),(r2,A1,b94),(r2,A1,b95),(r2,A1,b96),(r2,A1,b97)  
 ,(r2,A1,b98),(r2,A1,b99),(r2,A1,b100),(r2,A1,b101),(r2,A1,b102),(r2,A1,b103),(r2,A1,b10  
 25 4),(r2,A1,b105),(r2,A1,b106),(r2,A1,b107),(r2,A1,b108),(r2,A1,b109),(r2,A1,b110),(r2,A1,  
 b111),(r2,A1,b112),(r2,A1,b113),(r2,A1,b114),(r2,A1,b115),(r2,A1,b116),(r2,A1,b117),(r2,  
 A1,b118),(r2,A1,b119),(r2,A1,b120),(r2,A1,b121),(r2,A1,b122),(r2,A1,b123),(r2,A1,b124),  
 (r2,A1,b125),(r2,A1,b126),(r2,A1,b127),(r2,A1,b128),(r2,A1,b129),(r2,A1,b130),(r2,A1,b  
 31),(r2,A1,b132),(r2,A1,b133),(r2,A1,b134),(r2,A2,b1),(r2,A2,b2),(r2,A2,b3),(r2,A2,b4),(r  
 30 2,A2,b5),(r2,A2,b6),(r2,A2,b7),(r2,A2,b8),(r2,A2,b9),(r2,A2,b10),(r2,A2,b11),(r2,A2,b12),(  
 r2,A2,b13),(r2,A2,b14),(r2,A2,b15),(r2,A2,b16),(r2,A2,b17),(r2,A2,b18),(r2,A2,b19),(r2,A  
 2,b20),(r2,A2,b21),(r2,A2,b22),(r2,A2,b23),(r2,A2,b24),(r2,A2,b25),(r2,A2,b26),(r2,A2,b2  
 7),(r2,A2,b28),(r2,A2,b29),(r2,A2,b30),(r2,A2,b31),(r2,A2,b32),(r2,A2,b33),(r2,A2,b34),(r  
 2,A2,b35),(r2,A2,b36),(r2,A2,b37),(r2,A2,b38),(r2,A2,b39),(r2,A2,b40),(r2,A2,b41),(r2,A2  
 ,b42),(r2,A2,b43),(r2,A2,b44),(r2,A2,b45),(r2,A2,b46),(r2,A2,b47),(r2,A2,b48),(r2,A2,b49)  
 35 ,(r2,A2,b50),(r2,A2,b51),(r2,A2,b52),(r2,A2,b53),(r2,A2,b54),(r2,A2,b55),(r2,A2,b56),(r2,  
 A2,b57),(r2,A2,b58),(r2,A2,b59),(r2,A2,b60),(r2,A2,b61),(r2,A2,b62),(r2,A2,b63),(r2,A2,b  
 64),(r2,A2,b65),(r2,A2,b66),(r2,A2,b67),(r2,A2,b68),(r2,A2,b69),(r2,A2,b70),(r2,A2,b71),(  
 r2,A2,b72),(r2,A2,b73),(r2,A2,b74),(r2,A2,b75),(r2,A2,b76),(r2,A2,b77),(r2,A2,b78),(r2,A  
 40 2,b79),(r2,A2,b80),(r2,A2,b81),(r2,A2,b82),(r2,A2,b83),(r2,A2,b84),(r2,A2,b85),(r2,A2,b8  
 6),(r2,A2,b87),(r2,A2,b88),(r2,A2,b89),(r2,A2,b90),(r2,A2,b91),(r2,A2,b92),(r2,A2,b93),(r  
 2,A2,b94),(r2,A2,b95),(r2,A2,b96),(r2,A2,b97),(r2,A2,b98),(r2,A2,b99),(r2,A2,b100),(r2,A  
 2,b101),(r2,A2,b102),(r2,A2,b103),(r2,A2,b104),(r2,A2,b105),(r2,A2,b106),(r2,A2,b107),(r  
 2,A2,b108),(r2,A2,b109),(r2,A2,b110),(r2,A2,b111),(r2,A2,b112),(r2,A2,b113),(r2,A2,b114  
 45 ),(r2,A2,b115),(r2,A2,b116),(r2,A2,b117),(r2,A2,b118),(r2,A2,b119),(r2,A2,b120),(r2,A2,b  
 121),(r2,A2,b122),(r2,A2,b123),(r2,A2,b124),(r2,A2,b125),(r2,A2,b126),(r2,A2,b127),(r2,  
 A2,b128),(r2,A2,b129),(r2,A2,b130),(r2,A2,b131),(r2,A2,b132),(r2,A2,b133),(r2,A2,b134),  
 (r2,A3,b1),(r2,A3,b2),(r2,A3,b3),(r2,A3,b4),(r2,A3,b5),(r2,A3,b6),(r2,A3,b7),(r2,A3,b8),(r-  
 2,A3,b9),(r2,A3,b10),(r2,A3,b11),(r2,A3,b12),(r2,A3,b13),(r2,A3,b14),(r2,A3,b15),(r2,A3,b1  
 6),(r2,A3,b17),(r2,A3,b18),(r2,A3,b19),(r2,A3,b20),(r2,A3,b21),(r2,A3,b22),(r2,A3,b23),(r  
 2,A3,b24),(r2,A3,b25),(r2,A3,b26),(r2,A3,b27),(r2,A3,b28),(r2,A3,b29),(r2,A3,b30),(r2,A3  
 ,b31),(r2,A3,b32),(r2,A3,b33),(r2,A3,b34),(r2,A3,b35),(r2,A3,b36),(r2,A3,b37),(r2,A3,b38)  
 ,(r2,A3,b39),(r2,A3,b40),(r2,A3,b41),(r2,A3,b42),(r2,A3,b43),(r2,A3,b44),(r2,A3,b45),(r2,  
 A3,b46),(r2,A3,b47),(r2,A3,b48),(r2,A3,b49),(r2,A3,b50),(r2,A3,b51),(r2,A3,b52),(r2,A3,b  
 55 53),(r2,A3,b54),(r2,A3,b55),(r2,A3,b56),(r2,A3,b57),(r2,A3,b58),r2,A3,b59),(r2,A3,b60),(  
 r2,A3,b61),(r2,A3,b62),(r2,A3,b63),(r2,A3,b64),(r2,A3,b65),(r2,A3,b66),(r2,A3,b67),(r2,A  
 3,b68),(r2,A3,b69),(r2,A3,b70),(r2,A3,b71),(r2,A3,b72),(r2,A3,b73),(r2,A3,b74),(r2,A3,b7  
 5),(r2,A3,b76),(r2,A3,b77),(r2,A3,b78),(r2,A3,b79),(r2,A3,b80),(r2,A3,b81),(r2,A3,b82),(r  
 2,A3,b83),(r2,A3,b84),(r2,A3,b85),(r2,A3,b86),(r2,A3,b87),(r2,A3,b88),(r2,A3,b89),(r2,A3  
 ,b90),(r2,A3,b91),(r2,A3,b92),(r2,A3,b93),(r2,A3,b94),(r2,A3,b95),(r2,A3,b96),(r2,A3,b97)



5 A2,b128),(r3,A2,b129),(r3,A2,b130),(r3,A2,b131),(r3,A2,b132),(r3,A2,b133),(r3,A2,b134),  
 (r3,A3,b1),(r3,A3,b2),(r3,A3,b3),(r3,A3,b4),(r3,A3,b5),(r3,A3,b6),(r3,A3,b7),(r3,A3,b8),(r3,  
 A3,b9),(r3,A3,b10),(r3,A3,b11),(r3,A3,b12),(r3,A3,b13),(r3,A3,b14),(r3,A3,b15),(r3,A3,b17),  
 (r3,A3,b18),(r3,A3,b19),(r3,A3,b20),(r3,A3,b21),(r3,A3,b22),(r3,A3,b23),(r3,A3,b24),  
 (r3,A3,b25),(r3,A3,b26),(r3,A3,b27),(r3,A3,b28),(r3,A3,b29),(r3,A3,b30),(r3,A3,b31),  
 (r3,A3,b32),(r3,A3,b33),(r3,A3,b34),(r3,A3,b35),(r3,A3,b36),(r3,A3,b37),(r3,A3,b38),  
 (r3,A3,b39),(r3,A3,b40),(r3,A3,b41),(r3,A3,b42),(r3,A3,b43),(r3,A3,b44),(r3,A3,b45),(r3,  
 A3,b46),(r3,A3,b47),(r3,A3,b48),(r3,A3,b49),(r3,A3,b50),(r3,A3,b51),(r3,A3,b52),(r3,A3,b53),  
 (r3,A3,b54),(r3,A3,b55),(r3,A3,b56),(r3,A3,b57),(r3,A3,b58),(r3,A3,b59),(r3,A3,b60),  
 10 (r3,A3,b61),(r3,A3,b62),(r3,A3,b63),(r3,A3,b64),(r3,A3,b65),(r3,A3,b66),(r3,A3,b67),(r3,A3,b68),  
 (r3,A3,b69),(r3,A3,b70),(r3,A3,b71),(r3,A3,b72),(r3,A3,b73),(r3,A3,b74),(r3,A3,b75),  
 (r3,A3,b76),(r3,A3,b77),(r3,A3,b78),(r3,A3,b79),(r3,A3,b80),(r3,A3,b81),(r3,A3,b82),(r3,A3,b83),  
 (r3,A3,b84),(r3,A3,b85),(r3,A3,b86),(r3,A3,b87),(r3,A3,b88),(r3,A3,b89),(r3,A3,b90),  
 (r3,A3,b91),(r3,A3,b92),(r3,A3,b93),(r3,A3,b94),(r3,A3,b95),(r3,A3,b96),(r3,A3,b97),  
 15 (r3,A3,b98),(r3,A3,b99),(r3,A3,b100),(r3,A3,b101),(r3,A3,b102),(r3,A3,b103),(r3,A3,b104),  
 (r3,A3,b105),(r3,A3,b106),(r3,A3,b107),(r3,A3,b108),(r3,A3,b109),(r3,A3,b110),(r3,A3,b111),  
 (r3,A3,b112),(r3,A3,b113),(r3,A3,b114),(r3,A3,b115),(r3,A3,b116),(r3,A3,b117),(r3,A3,b118),  
 (r3,A3,b119),(r3,A3,b120),(r3,A3,b121),(r3,A3,b122),(r3,A3,b123),(r3,A3,b124),  
 (r3,A3,b125),(r3,A3,b126),(r3,A3,b127),(r3,A3,b128),(r3,A3,b129),(r3,A3,b130),(r3,A3,b131),  
 20 (r3,A3,b132),(r3,A3,b133),(r3,A3,b134),(r3,A4,b1),(r3,A4,b2),(r3,A4,b3),(r3,A4,b4),(r3,A4,b5),  
 (r3,A4,b6),(r3,A4,b7),(r3,A4,b8),(r3,A4,b9),(r3,A4,b10),(r3,A4,b11),(r3,A4,b12),(r3,A4,b13),  
 (r3,A4,b14),(r3,A4,b15),(r3,A4,b16),(r3,A4,b17),(r3,A4,b18),(r3,A4,b19),(r3,A4,b20),  
 (r3,A4,b21),(r3,A4,b22),(r3,A4,b23),(r3,A4,b24),(r3,A4,b25),(r3,A4,b26),(r3,A4,b27),  
 (r3,A4,b28),(r3,A4,b29),(r3,A4,b30),(r3,A4,b31),(r3,A4,b32),(r3,A4,b33),(r3,A4,b34),(r3,A4,b35),  
 25 (r3,A4,b36),(r3,A4,b37),(r3,A4,b38),(r3,A4,b39),(r3,A4,b40),(r3,A4,b41),(r3,A4,b42),  
 (r3,A4,b43),(r3,A4,b44),(r3,A4,b45),(r3,A4,b46),(r3,A4,b47),(r3,A4,b48),(r3,A4,b49),  
 (r3,A4,b50),(r3,A4,b51),(r3,A4,b52),(r3,A4,b53),(r3,A4,b54),(r3,A4,b55),(r3,A4,b56),(r3,A4,b57),  
 (r3,A4,b58),(r3,A4,b59),(r3,A4,b60),(r3,A4,b61),(r3,A4,b62),(r3,A4,b63),(r3,A4,b64),  
 (r3,A4,b65),(r3,A4,b66),(r3,A4,b67),(r3,A4,b68),(r3,A4,b69),(r3,A4,b70),(r3,A4,b71),  
 30 (r3,A4,b72),(r3,A4,b73),(r3,A4,b74),(r3,A4,b75),(r3,A4,b76),(r3,A4,b77),(r3,A4,b78),(r3,A4,b79),  
 (r3,A4,b80),(r3,A4,b81),(r3,A4,b82),(r3,A4,b83),(r3,A4,b84),(r3,A4,b85),(r3,A4,b86),  
 (r3,A4,b87),(r3,A4,b88),(r3,A4,b89),(r3,A4,b90),(r3,A4,b91),(r3,A4,b92),(r3,A4,b93),(r3,A4,b94),  
 (r3,A4,b95),(r3,A4,b96),(r3,A4,b97),(r3,A4,b98),(r3,A4,b99),(r3,A4,b100),(r3,A4,b101),  
 (r3,A4,b102),(r3,A4,b103),(r3,A4,b104),(r3,A4,b105),(r3,A4,b106),(r3,A4,b107),(r3,A4,b108),  
 35 (r3,A4,b109),(r3,A4,b110),(r3,A4,b111),(r3,A4,b112),(r3,A4,b113),(r3,A4,b114),  
 (r3,A4,b115),(r3,A4,b116),(r3,A4,b117),(r3,A4,b118),(r3,A4,b119),(r3,A4,b120),(r3,A4,b121),  
 (r3,A4,b122),(r3,A4,b123),(r3,A4,b124),(r3,A4,b125),(r3,A4,b126),(r3,A4,b127),(r3,A4,b128),  
 (r3,A4,b129),(r3,A4,b130),(r3,A4,b131),(r3,A4,b132),(r3,A4,b133),(r3,A4,b134),  
 40 (r4,A1,b1),(r4,A1,b2),(r4,A1,b3),(r4,A1,b4),(r4,A1,b5),(r4,A1,b6),(r4,A1,b7),(r4,A1,b8),(r4,A1,b9),  
 (r4,A1,b10),(r4,A1,b11),(r4,A1,b12),(r4,A1,b13),(r4,A1,b14),(r4,A1,b15),(r4,A1,b16),  
 (r4,A1,b17),(r4,A1,b18),(r4,A1,b19),(r4,A1,b20),(r4,A1,b21),(r4,A1,b22),(r4,A1,b23),(r4,A1,b24),  
 (r4,A1,b25),(r4,A1,b26),(r4,A1,b27),(r4,A1,b28),(r4,A1,b29),(r4,A1,b30),(r4,A1,b31),  
 (r4,A1,b32),(r4,A1,b33),(r4,A1,b34),(r4,A1,b35),(r4,A1,b36),(r4,A1,b37),(r4,A1,b38),  
 45 (r4,A1,b39),(r4,A1,b40),(r4,A1,b41),(r4,A1,b42),(r4,A1,b43),(r4,A1,b44),(r4,A1,b45),(r4,A1,b46),  
 (r4,A1,b47),(r4,A1,b48),(r4,A1,b49),(r4,A1,b50),(r4,A1,b51),(r4,A1,b52),(r4,A1,b53),  
 (r4,A1,b54),(r4,A1,b55),(r4,A1,b56),(r4,A1,b57),(r4,A1,b58),(r4,A1,b59),(r4,A1,b60),  
 (r4,A1,b61),(r4,A1,b62),(r4,A1,b63),(r4,A1,b64),(r4,A1,b65),(r4,A1,b66),(r4,A1,b67),(r4,A1,b68),  
 (r4,A1,b69),(r4,A1,b70),(r4,A1,b71),(r4,A1,b72),(r4,A1,b73),(r4,A1,b74),(r4,A1,b75),  
 50 (r4,A1,b76),(r4,A1,b77),(r4,A1,b78),(r4,A1,b79),(r4,A1,b80),(r4,A1,b81),(r4,A1,b82),(r4,A1,b83),  
 (r4,A1,b84),(r4,A1,b85),(r4,A1,b86),(r4,A1,b87),(r4,A1,b88),(r4,A1,b89),(r4,A1,b90),  
 (r4,A1,b91),(r4,A1,b92),(r4,A1,b93),(r4,A1,b94),(r4,A1,b95),(r4,A1,b96),(r4,A1,b97),  
 (r4,A1,b98),(r4,A1,b99),(r4,A1,b100),(r4,A1,b101),(r4,A1,b102),(r4,A1,b103),(r4,A1,b104),  
 (r4,A1,b105),(r4,A1,b106),(r4,A1,b107),(r4,A1,b108),(r4,A1,b109),(r4,A1,b110),(r4,A1,b111),  
 55 (r4,A1,b112),(r4,A1,b113),(r4,A1,b114),(r4,A1,b115),(r4,A1,b116),(r4,A1,b117),(r4,A1,b118),  
 (r4,A1,b119),(r4,A1,b120),(r4,A1,b121),(r4,A1,b122),(r4,A1,b123),(r4,A1,b124),  
 (r4,A1,b125),(r4,A1,b126),(r4,A1,b127),(r4,A1,b128),(r4,A1,b129),(r4,A1,b130),(r4,A1,b131),  
 (r4,A1,b132),(r4,A1,b133),(r4,A1,b134),(r4,A2,b1),(r4,A2,b2),(r4,A2,b3),(r4,A2,b4),(r4,A2,b5),  
 (r4,A2,b6),(r4,A2,b7),(r4,A2,b8),(r4,A2,b9),(r4,A2,b10),(r4,A2,b11),(r4,A2,b12),  
 60 (r4,A2,b13),(r4,A2,b14),(r4,A2,b15),(r4,A2,b16),(r4,A2,b17),(r4,A2,b18),(r4,A2,b19),(r4,A2,b20),  
 (r4,A2,b21),(r4,A2,b22),(r4,A2,b23),(r4,A2,b24),(r4,A2,b25),(r4,A2,b26),(r4,A2,b27),(r4,A2,b28),  
 (r4,A2,b29),(r4,A2,b30),(r4,A2,b31),(r4,A2,b32),(r4,A2,b33),(r4,A2,b34),(r4,A2,b35),(r4,A2,b36),  
 (r4,A2,b37),(r4,A2,b38),(r4,A2,b39),(r4,A2,b40),(r4,A2,b41),(r4,A2,b42),(r4,A2,b43),(r4,A2,b44),  
 (r4,A2,b45),(r4,A2,b46),(r4,A2,b47),(r4,A2,b48),(r4,A2,b49),(r4,A2,b50),(r4,A2,b51),(r4,A2,b52),  
 (r4,A2,b53),(r4,A2,b54),(r4,A2,b55),(r4,A2,b56),(r4,A2,b57),(r4,A2,b58),(r4,A2,b59),(r4,A2,b60),  
 (r4,A2,b61),(r4,A2,b62),(r4,A2,b63),(r4,A2,b64),(r4,A2,b65),(r4,A2,b66),(r4,A2,b67),(r4,A2,b68),  
 (r4,A2,b69),(r4,A2,b70),(r4,A2,b71),(r4,A2,b72),(r4,A2,b73),(r4,A2,b74),(r4,A2,b75),(r4,A2,b76),  
 (r4,A2,b77),(r4,A2,b78),(r4,A2,b79),(r4,A2,b80),(r4,A2,b81),(r4,A2,b82),(r4,A2,b83),(r4,A2,b84),  
 (r4,A2,b85),(r4,A2,b86),(r4,A2,b87),(r4,A2,b88),(r4,A2,b89),(r4,A2,b90),(r4,A2,b91),(r4,A2,b92),  
 (r4,A2,b93),(r4,A2,b94),(r4,A2,b95),(r4,A2,b96),(r4,A2,b97),(r4,A2,b98),(r4,A2,b99),(r4,A2,b100),  
 (r4,A2,b101),(r4,A2,b102),(r4,A2,b103),(r4,A2,b104),(r4,A2,b105),(r4,A2,b106),(r4,A2,b107),  
 (r4,A2,b108),(r4,A2,b109),(r4,A2,b110),(r4,A2,b111),(r4,A2,b112),(r4,A2,b113),(r4,A2,b114),  
 (r4,A2,b115),(r4,A2,b116),(r4,A2,b117),(r4,A2,b118),(r4,A2,b119),(r4,A2,b120),(r4,A2,b121),  
 (r4,A2,b122),(r4,A2,b123),(r4,A2,b124),(r4,A2,b125),(r4,A2,b126),(r4,A2,b127),(r4,A2,b128),  
 (r4,A2,b129),(r4,A2,b130),(r4,A2,b131),(r4,A2,b132),(r4,A2,b133),(r4,A2,b134)







31),(r6,A3,b132),(r6,A3,b133),(r6,A3,b134),(r6,A4,b1),(r6,A4,b2),(r6,A4,b3),(r6,A4,b4),(r6,A4,b5),(r6,A4,bG),(r6,A4,b7),(r6,A4,b8),(r6,A4,b9),(r6,A4,b10),(r6,A4,b11),(r6,A4,b12),(r6,A4,b13),(r6,A4,b14),(r6,A4,b16),(r6,A4,b16),(r6,A4,b17),(r6,A4,b18),(r6,A4,b19),(r6,A4,b20),(r6,A4,b21),(r6,A4,b22),(r6,A4,b23),(r6,A4,b24),(r6,A4,b25),(r6,A4,b26),(r6,A4,b27),(r6,A4,b28),(r6,A4,b29),(r6,A4,b30),(r6,A4,b31),(r6,A4,b32),(r6,A4,b33),(r6,A4,b34),(r6,A4,b35),(r6,A4,b36),(rG,A4,b:3?),(rG,A4,b38),(rG,A4,b39),(r.G,A4,b40),(rG,A4,b41),(rG,A4,b42),(r6,A4,b43),(r6,A4,b44),(r6,A4,b45),(r6,A4,b46),(r6,A4,b47),(r6,A4,b48),(r6,A4,b49),(r6,A4,b50),(r6,A4,b51),(r6,A4,b52),(r6,A4,b53),(r6,A4,b54),(r6,A4,b55),(r6,A4,b56),(r6,A4,b57),(r6,A4,b58),(r6,A4,b59),(r6,A4,b60),(r6,A4,b61),(r6,A4,b62),(r6,A4,b63),(r6,A4,b64),(r6,A4,b65),(r6,A4,b66),(r6,A4,b67),(r6,A4,b68),(r6,A4,b69),(r6,A4,b70),(r6,A4,b71),(r6,A4,b72),(r6,A4,b73),(r6,A4,b74),(r6,A4,b75),(r6,A4,b76),(r6,A4,b77),(r6,A4,b78),(r6,A4,b79),(r6,A4,b80),(r6,A4,b81),(r6,A4,b82),(r6,A4,b83),(r6,A4,b84),(r6,A4,b85),(r6,A4,b86),(r6,A4,b87),(r6,A4,b88),(r6,A4,b89),(r6,A4,b90),(r6,A4,b91),(r6,A4,b92),(r6,A4,b93),(r6,A4,b94),(r6,A4,b95),(r6A4,b96),(r6,A4,b97),(r6,A4,b98),(r6,A4,b99),(r6,A4,b100),(r6,A4,b101),(r6,A4,b102),(r6,A4,b103),(r6,A4,b104),(r6,A4,b105),(r6,A4,b106),(r6,A4,b107),(r6,A4,b108),(r6,A4,b109),(r6,A4,b110),(r6,A4,b111),(r6,A4,b112),(r6,A4,b113),(r6,A4,b114),(r6,A4,b115),(r6,A4,b116),(r6,A4,b117),(r6,A4,b118),(r6,A4,b119),(r6,A4,b120),(r6,A4,b121),(r6,A4,b122),(r6,A4,b1.23),(r6,A4,b124),(r6,A4,b125),(r6,A4,b126),(r6,A4,b127),(r6,A4,b128),(r6,A4,b129),(r6,A4,b130),(r6,A4,b131),(r6,A4,b132),(r6,A4,b133),(r6,A4,b134),

(r7,A1,b1),(r7,A1,b2),(r7,A1,b3),(r7,A1,b4),(r7,A1,b5),(r7,A1,b6),(r7,A1,b7),(r7,A1,b8),(r7,A1,b9),(r7,A1,b10),(r7,A1,b11),(r7,A1,b12),(r7,A1,b13),(r7,A1,b14),(r7,A1,b15),(r7,A1,b16),(r7,A1,b17),(r7,A1,b18),(r7,A1,b19),(r7,A1,b20),(r7,A1,b21),(r7,A1,b22),(r7,A1,b23),(r7,A1,b24),(r7,A1,b25),(r7,A1,b26),(r7,A1,b27),(r7,A1,b28),(r7,A1,b29),(r7,A1,b30),(r7,A1,b31),(r7,A1,b32),(r7,A1,b33),(r7,A1,b34),(r7,A1,b35),(r7,A1,b36),(r7,A1,b37),(r7,A1,b38),(r7,A1,b39),(r7,A1,b40),(r7,A1,b41),(r7,A1,b42),(r7,A1,b43),(r7,A1,b44),(r7,A1,b45),(r7,A1,b46),(r7,A1,b47),(r7,A1,b48),(r7,A1,b49),(r7,A1,b50),(r7,A1,b51),(r7,A1,b52),(r7,A1,b53),(r7,A1,b54),(r7,A1,b55),(r7,A1,b56),(r7,A1,b57),(r7,A1,b58),(r7,A1,b59),(r7,A1,b60),(r7,A1,b61),(r7,A1,b62),(r7,A1,b63),(r7,A1,b64),(r7,A1,b65),(r7,A1,b66),(r7,A1,b67),(r7,A1,b68),(r7,A1,b69),(r7,A1,b70),(r7,A1,b71),(r7,A1,b72),(r7,A1,b73),(r7,A1,b74),(r7,A1,b75),(r7,A1,b76),(r7,A1,b77),(r7,A1,b78),(r7,A1,b79),(r7,A1,b80),(r7,A1,b81),(r7,A1,b82),(r7,A1,b83),(r7,A1,b84),(r7,A1,b85),(r7,A1,b86),(r7,A1,b87),(r7,A1,b88),(r7,A1,b89),(r7,A1,b90),(r7,A1,b91),(r7,A1,b92),(r7,A1,b93),(r7,A1,b94),(r7,A1,b95),(r7,A1,b96),(r7,A1,b97),(r7,A1,b98),(r7,A1,b99),(r7,A1,b100),(r7,A1,b101),(r7,A1,b102),(r7,A1,b103),(r7,A1,b104),(r7,A1,b105),(r7,A1,b106),(r7,A1,b107),(r7,A1,b108),(r7,A1,b109),(r7,A1,b110),(r7,A1,b111),(r7,A1,b112),(r7,A1,b113),(r7,A1,b114),(r7,A1,b115),(r7,A1,b116),(r7,A1,b117),(r7,A1,b118),(r7,A1,b119),(r7,A1,b120),(r7,A1,b121),(r7,A1,b122),(r7,A1,b123),(r7,A1,b124),(r7,A1,b125),(r7,A1,b126),(r7,A1,b127),(r7,A1,b128),(r7,A1,b129),(r7,A1,b130),(r7,A1,b131),(r7,A1,b132),(r7,A1,b133),(r7,A1,b134),(r7,A2,b1),(r7,A2,b2),(r7,A2,b3),(r7,A2,b4),(r7,A2,b5),(r7,A2,b6),(r7,A2,b7),(r7,A2,b8),(r7,A2,b9),(r7,A2,b10),(r7,A2,b11),(r7,A2,b12),(r7,A2,b13),(r7,A2,b14),(r7,A2,b15),(r7,A2,b16),(r7,A2,b17),(r7,A2,b18),(r7,A2,b19),(r7,A2,b20),(r7,A2,b21),(r7,A2,b22),(r7,A2,b23),(r7,A2,b24),(r7,A2,b25),(r7,A2,b26),(r7,A2,b27),(r7,A2,b28),(r7,A2,b29),(r7,A2,b30),(r7,A2,b31),(r7,A2,b32),(r7,A2,b33),(r7,A2,b34),(r7,A2,b35),(r7,A2,b36),(r7,A2,b37),(r7,A2,b38),(r7,A2,b39),(r7,A2,b40),(r7,A2,b41),(r7,A2,b42),(r7,A2,b43),(r7,A2,b44),(r7,A2,b45),(r7,A2,b46),(r7,A2,b47),(r7,A2,b48),(r7,A2,b49),(r7,A2,b50),(r7,A2,b51),(r7,A2,b52),(r7,A2,b53),(r7,A2,b54),(r7,A2,b55),(r7,A2,b56),(r7,A2,b57),(r7,A2,b58),(r7,A2,b59),(r7,A2,b60),(r7,A2,b61),(r7,A2,b62),(r7,A2,b63),(r7,A2,b64),(r7,A2,b65),(r7,A2,b66),(r7,A2,b67),(r7,A2,b68),(r7,A2,b69),(r7,A2,b70),(r7,A2,b71),(r7,A2,b72),(r7,A2,b73),(r7,A2,b74),(r7,A2,b75),(r7,A2,b76),(r7,A2,b77),(r7,A2,b78),(r7,A2,b79),(r7,A2,b80),(r7,A2,b81),(r7,A2,b82),(r7,A2,b83),(r7,A2,b84),(r7,A2,b85),(r7,A2,b86),(r7,A2,b87),(r7,A2,b88),(r7,A2,b89),(r7,A2,b90),(r7,A2,b91),(r7,A2,b92),(r7,A2,b93),(r7,A2,b94),(r7,A2,b95),(r7,A2,b96),(r7,A2,b97),(r7,A2,b98),(r7,A2,b99),(r7,A2,b100),(r7,A2,b101),(r7,A2,b102),(r7,A2,b103),(r7,A2,b104),(r7,A2,b105),(r7,A2,b106),(r7,A2,b107),(r7,A2,b108),(r7,A2,b109),(r7,A2,b110),(r7,A2,b111),(r7,A2,b112),(r7,A2,b113),(r7,A2,b114),(r7,A2,b115),(r7,A2,b116),(r7,A2,b117),(r7,A2,b118),(r7,A2,b119),(r7,A2,b120),(r7,A2,b121),(r7,A2,b122),(r7,A2,b123),(r7,A2,b124),(r7,A2,b125),(r7,A2,b126),(r7,A2,b126),(r7,A2,b128),(r7,A2,b129),(r7,A2,b130),(r7,A2,b131),(r7,A2,b132),(r7,A2,b133),(r7,A2,b134),(r7,A3,b1),(r7,A3,b2),(r7,A3,b3),(r7,A3,b4),(r7,A3,b5),(r7,A3,b6),(r7,A3,b6),(r7,A3,b8),(r7,A3,b9),(r7,A3,b10),(r7,A3,b11),(r7,A3,b12),(r7,A3,b13),(r7,A3,b14),(r7,A3,b15),(r7,A3,b16),(r7,A3,b17),(r7,A3,b18),(r7,A3,b19),(r7,A3,b20),(r7,A3,b21),(r7,A3,b22),(r7,A3,b23),(r7,A3,b24),(r7,A3,b25),(r7,A3,b26),(r7,A3,b27),(r7,A3,b28),(r7,A3,b29),(r7,A3,b30),(r7,A3

ES 2 590 038 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

,b31),(r7,A3,b32),(r7,A3,b33),(r7,A3,b34),(r7,A3,b35),(r7,A3,b36),(r7,A3,b37),(r7,A3,b38)  
,(r7,A3,b39),(r7,A3,b40),(r7,A3,b41),(r7,A3,b42),(r7,A3,b43),(r7,A3,b44),(r7,A3,b45),(r7,  
A3,b46),(r7,A3,b47),(r7,A3,b48),(r7,A3,b49),(r7,A3,b50),(r7,A3,b51),(r7,A3,b52),(r7,A3,b  
53),(r7,A3,b54),(r7,A3,b55),(r7,A3,b56),(r7,A3,b57),(r7,A3,b58),(r7,A3,b59),(r7,A3,b60),(  
r7,A3,b61),(r7,A3,b62),(r7,A3,b63),(r7,A3,b64),(r7,A3,b65),(r7,A3,b66),(r7,A3,b67),(r7,A  
3,b68),(r7,A3,b69),(r7,A3,b70),(r7,A3,b71),(r7,A3,b72),(r7,A3,b73),(r7,A3,b74),(r7,A3,b7  
5),(r7,A3,b76),(r7,A3,b77),(r7,A3,b78),(r7,A3,b79),(r7,A3,b80),(r7,A3,b81),(r7,A3,b82),(r  
7,A3,b83),(r7,A3,b84),(r7,A3,b85),(r7,A3,b86),(r7,A3,b87),(r7,A3,b88),(r7,A3,b89),(r7,A3  
,b90),(r7,A3,b91),(r7,A3,b92),(r7,A3,b93),(r7,A3,b94),(r7,A3,b95),(r7,A3,b96),(r7,A3,b97)  
,(r7,A3,b98),(r7,A3,b99),(r7,A3,b100),(r7,A3,b101),(r7,A3,b102),(r7,A3,b103),(r7,A3,b10  
4),(r7,A3,b105),(r7,A3,b106),(r7,A3,b107),(r7,A3,b108),(r7,A3,b109),(r7,A3,b110),(r7,A3,  
b111),(r7,A3,b112),(r7,A3,b113),(r7,A3,b114),(r7,A3,b115),(r7,A3,b116),(r7,A3,b117),(r7,  
A3,b118),(r7,A3,b119),(r7,A3,b120),(r7,A3,b121),(r7,A3,b122),(r7,A3,b123),(r7,A3,b124),  
(r7,A3,b125),(r7,A3,b126),(r7,A3,b127),(r7,A3,b128),(r7,A3,b129),(r7,A3,b130),(r7,A3,b1  
31),(r7,AB,b132),(r7,A3,b133),(r7,A3,b134),(r7,A4,b1),(r7,A4,b2),(r7,A4,b3),(r7,A4,b4),(r  
7,A4,b5),(r7,A4,b6),(r7,A4,b7),(r7,A4,b8),(r7,A4,b9),(r7,A4,b10),(r7,A4,b11),(r7,A4,b12),(  
r7,A4,b13),(r7,A4,b14),(r7,A4,b15),(r7,A4,b16),(r7,A4,b17),(r7,A4,b18),(r7,A4,b19),(r7,A  
4,b20),(r7,A4,b21),(r7,A4,b22),(r7,A4,b23),(r7,A4,b24),(r7,A4,b25),(r7,A4,b26),(r7,A4,b2  
7),(r7,A4,b28),(r7,A4,b29),(r7,A4,b30),(r7,A4,b31),(r7,A4,b32),(r7,A4,b33),(r7,A4,b34),(r  
7,A4,b35),(r7,A4,b36),(r7,A4,b37),(r7,A4,b38),(r7,A4,b39),(r7,A4,b40),(r7,A4,b41),(r7,A4  
,b42),(r7,A4,b43),(r7,A4,b44),(r7,A4,b45),(r7,A4,b46),(r7,A4,b47),(r7,A4,b48),(r7,A4,b49)  
,(r7,A4,b50),(r7,A4,b51),(r7,A4,b52),(r7,A4,b53),(r7,A4,b54),(r7,A4,b55),(r7,A4,b56),(r7,  
A4,b57),(r7,A4,b58),(r7,A4,b59),(r7,A4,b60),(r7,A4,b61),(r7,A4,b62),(r7,A4,b63),(r7,A4,b  
64),(r7,A4,b65),(r7,A4,b66),(r7,A4,b67),(r7,A4,b68),(r7,A4,b69),(r7,A4,b70),(r7,A4,b71),(  
r7,A4,b72),(r7,A4,b73),(r7,A4,b74),(r7,A4,b75),(r7,A4,b76),(r7,A4,b77),(r7,A4,b78),(r7,A  
4,b79),(r7,A4,b80),(r7,A4,b81),(r7,A4,b82),(r7,A4,b83),(r7,A4,b84),(r7,A4,b85),(r7,A4,b8  
6),(r7,A4,b87),(r7,A4,b88),(r7,A4,b89),(r7,A4,b90),(r7,A4,b91),(r7,A4,b92),(r7,A4,b93),(r  
7,A4,b94),(r7,A4,b95),(r7,A4,b96),(r7,A4,b97),(r7,A4,b98),(r7,A4,b99),(r7,A4,b100),(r7,A  
4,b101),(r7,A4,b102),(r7,A4,b103),(r7,A4,b104),(r7,A4,b105),(r7,A4,b106),(r7,A4,b107),(r  
7,A4,b108),(r7,A4,b109),(r7,A4,b110),(r7,A4,b111),(r7,A4,b112),(r7,A4,b113),(r7,A4,b114  
,(r7,A4,b115),(r7,A4,b116),(r7,A4,b117),(r7,A4,b118),(r7,A4,b119),(r7,A4,b120),(r7,A4,b  
121),(r7,A4,b122),(r7,A4,b123),(r7,A4,b124),(r7,A4,b125),(r7,A4,b126),(r7,A4,b127),(r7,  
A4,b128),(r7,A4,b129),(r7,A4,b130),(r7,A4,b131),(r7,A4,b132),(r7,A4,b133),(r7,A4,b134),  
  
(r8,A1,b1),(r8,A1,b2),(r8,A1,b3),(r8,A1,b4),(r8,A1,b5),(r8,A1,b6),(r8,A1,b7),(r8,A1,b8),(r8  
,A1,b9),(r8,A1,b10),(r8,A1,b11),(r8,A1,b12),(r8,A1,b13),(r8,A1,b14),(r8,A1,b15),(r8,A1,b1  
6),(r8,A1,b17),(r8,A1,b18),(r8,A1,b19),(r8,A1,b20),(r8,A1,b21),(r8,A1,b22),(r8,A1,b23),(r  
8,A1,b24),(r8,A1,b25),(r8,A1,b26),(r8,A2,b27),(r8,A1,b28),(r8,A1,b29),(r8,A1,b30),(r8,A1  
,b31),(r8,A1,b32),(r8,A1,b33),(r8,A1,b34),(r8,A1,b35),(r8,A1,b36),(r8,A1,b37),(r8,A1,b38)  
,(r8,A1,b39),(r8,A1,b40),(r8,A1,b41),(r8,A1,b42),(r8,A1,b43),(r8,A1,b44),(r8,A1,b45),(r8,  
A1,b46),(r8,A1,b47),(r8,A1,b48),(r8,A1,b49),(r8,A1,b50),(r8,A1,b51),(r8,A1,b52),(r8,A1,b  
53),(r8,A1,b54),(r8,A1,b55),(r8,A1,b56),(r8,A1,b57),(r8,A1,b58),(r8,A1,b59),(r8,A1,b60),(  
r8,A1,b61),(r8,A1,b62),(r8,A1,b63),(r8,A1,b64),(r8,A1,b65),(r8,A1,b66),(r8,A1,b67),(r8,A  
1,b68),(r8,A1,b69),(r8,A1,b70),(r8,A1,b71),(r8,A1,b72),(r8,A1,b73),(r8,A1,b74),(r8,A1,b7  
5),(r8,A1,b76),(r8,A1,b77),(r8,A1,b78),(r8,A1,b79),(r8,A1,b80),(r8,A1,b81),(r8,A1,b82),(r  
8,A1,b83),(r8,A1,b84),(r8,A1,b85),(r8,A1,b86),(r8,A1,b87),(r8,A1,b88),(r8,A1,b89),(r8,A1  
,b90),(r8,A1,b91),(r8,A1,b92),(r8,A1,b93),(r8,A1,b94),(r8,A1,b95),(r8,A1,b96),(r8,A1,b97)  
,(r8,A1,b98),(r8,A1,b99),(r8,A1,b100),(r8,A1,b101),(r8,A1,b102),(r8,A1,b103),(r8,A1,b10  
4),(r8,A1,b105),(r8,A1,b106),(r8,A1,b107),(r8,A1,b108),(r8,A1,b109),(r8,A1,b110),(r8,A1,  
b111),(r8,A1,b112),(r8,A1,b113),(r8,A1,b114),(r8,A1,b115),(r8,A1,b116),(r8,A1,b117),(r8,  
A1,b118),(r8,A1,b119),(r8,A1,b120),(r8,A1,b121),(r8,A1,b122),(r8,A1,b123),(r8,A1,b124),  
(r8,A1,b125),(r8,A1,b126),(r8,A1,b127),(r8,A1,b128),(r8,A1,b129),(r8,A1,b130),(r8,A1,b1  
31),(r8,A1,b132),(r8,A1,b133),(r8,A1,b134),(r8,A2,b1),(r8,A2,b2),(r8,A2,b3),(r8,A2,b4),(r  
8,A2,b5),(r8,A2,b6),(r8,A2,b7),(r8,A2,b8),(r8,A2,b9),(r8,A2,b10),(r8,A2,b11),(r8,A2,b12),(  
r8,A2,b13),(r8,A2,b14),(r8,A2,b15),(r8,A2,b16),(r8,A2,b17),(r8,A2,b18),(r8,A2,b19),(r8,A  
2,b20),(r8,A2,b21),(r8,A2,b22),(r8,A2,b23),(r8,A2,b24),(r8,A2,b25),(r8,A2,b26),(r8,A2,b2  
7),(r8,A2,b28),(r8,A2,b29),(r8,A2,b30),(r8,A2,b31),(r8,A2,b32),(r8,A2,b33),(r8,A2,b34),(r  
8,A2,b35),(r8,A2,b36),(r8,A2,b37),(r8,A2,b38),(r8,A2,b39),(r8,A2,b40),(r8,A2,b41),(r8,A2  
,b42),(r8,A2,b43),(r8,A2,b44),(r8,A2,b45),(r8,A2,b46),(r8,A2,b47),(r8,A2,b48),(r8,A2,b49)  
(r8,A2,b50),(r8,A2,b51),(r8,A2,b52),(r8,A2,b53),(r8,A2,b54),(r8,A2,b55),(r8,A2,b56),(r8,  
A2,b57),(r8,A2,b58),(r8,A2,b59),(r8,A2,b60),(r8,A2,b61),(r8,A2,b62),(r8,A2,b63),(r8,A2,b

64), (r8,A2,b65), (r8,A2,b66), (r8,A2,b67), (r8,A2,b68), (r8,A2,b69), (r8,A2,b70), (r8,A2,b71), (r8,A2,b72), (r8,A2,b73), (r8,A2,b74), (r8,A2,b75), (r8,A2,b76), (r8,A2,b77), (r8,A2,b78), (r8,A2,b79), (r8,A2,b80), (r8,A2,b81), (r8,A2,b82), (r8,A2,b83), (r8,A2,b84), (r8,A2,b85), (r8,A2,b86), (r8,A2,b87), (r8,A2,b88), (r8,A2,b89), (r8,A2,b90), (r8,A2,b91), (r8,A2,b92), (r8,A2,b93), (r8,A2,b94), (r8,A2,b95), (r8,A2,b96), (r8,A2,b97), (r8,A2,b98), (r8,A2,b99), (r8,A2,b100), (r8,A2,b101), (r8,A2,b102), (r8,A2,b103), (r8,A2,b104), (r8,A2,b105), (r8,A2,b106), (r8,A2,b107), (r8,A2,b108), (r8,A2,b109), (r8,A2,b110), (r8,A2,b111), (r8,A2,b112), (r8,A2,b113), (r8,A2,b114), (r8,A2,b115), (r8,A2,b116), (r8,A2,b117), (r8,A2,b118), (r8,A2,b119), (r8,A2,b120), (r8,A2,b121), (r8,A2,b122), (r8,A2,b123), (r8,A2,b124), (r8,A2,b125), (r8,A2,b126), (r8,A2,b127), (r8,A2,b128), (r8,A2,b129), (r8,A2,b130), (r8,A2,b131), (r8,A2,b132), (r8,A2,b133), (r8,A2,b134), (r8,A3,b1), (r8,A3,b2), (r8,A3,b3), (r8,A3,b4), (r8,A3,b5), (r8,A3,b6), (r8,A3,b7), (r8,A3,b8), (r8,A3,b9), (r8,A3,b10), (r8,A3,b11), (r8,A3,b12), (r8,A3,b13), (r8,A3,b14), (r8,A3,b15), (r8,A3,b16), (r8,A3,b17), (r8,A3,b18), (r8,A3,b19), (r8,A3,b20), (r8,A3,b21), (r8,A3,b22), (r8,A3,b23), (r8,A3,b24), (r8,A3,b25), (r8,A3,b26), (r8,A3,b27), (r8,A3,b28), (r8,A3,b29), (r8,A3,b30), (r8,A3,b31), (r8,A3,b32), (r8,A3,b33), (r8,A3,b34), (r8,A3,b35), (r8,A3,b36), (r8,A3,b37), (r8,A3,b38), (r8,A3,b39), (r8,A3,b40), (r8,A3,b41), (r8,A3,b42), (r8,A3,b43), (r8,A3,b44), (r8,A3,b45), (r8,A3,b46), (r8,A3,b47), (r8,A3,b48), (r8,A3,b49), (r8,A3,b50), (r8,A3,b51), (r8,A3,b52), (r8,A3,b53), (r8,A3,b54), (r8,A3,b55), (r8,A3,b56), (r8,A3,b57), (r8,A3,b58), (r8,A3,b59), (r8,A3,b60), (r8,A3,b61), (r8,A3,b62), (r8,A3,b63), (r8,A3,b64), (r8,A3,b65), (r8,A3,b66), (r8,A3,b67), (r8,A3,b68), (r8,A3,b69), (r8,A3,b70), (r8,A3,b71), (r8,A3,b72), (r8,A3,b73), (r8,A3,b74), (r8,A3,b75), (r8,A3,b76), (r8,A3,b77), (r8,A3,b78), (r8,A3,b79), (r8,A3,b80), (r8,A3,b81), (r8,A3,b82), (r8,A3,b83), (r8,A3,b84), (r8,A3,b85), (r8,A3,b86), (r8,A3,b87), (r8,A3,b88), (r8,A3,b89), (r8,A3,b90), (r8,A3,b91), (r8,A3,b92), (r8,A3,b93), (r8,A3,b94), (r8,A3,b95), (r8,A3,b96), (r8,A3,b97), (r8,A3,b98), (r8,A3,b99), (r8,A3,b100), (r8,A3,b101), (r8,A3,b102), (r8,A3,b103), (r8,A3,b104), (r8,A3,b105), (r8,A3,b106), (r8,A3,b107), (r8,A3,b108), (r8,A3,b109), (r8,A3,b110), (r8,A3,b111), (r8,A3,b112), (r8,A3,b113), (r8,A3,b114), (r8,A3,b115), (r8,A3,b116), (r8,A3,b117), (r8,A3,b118), (r8,A3,b119), (r8,A3,b120), (r8,A3,b121), (r8,A3,b122), (r8,A3,b123), (r8,A3,b124), (r8,A3,b125), (r8,A3,b126), (r8,A3,b127), (r8,A3,b128), (r8,A3,b129), (r8,A3,b130), (r8,A3,b131), (r8,A3,b132), (r8,A3,b133), (r8,A3,b134), (r8,A4,b1), (r8,A4,b2), (r8,A4,b3), (r8,A4,b4), (r8,A4,b5), (r8,A4,b6), (r8,A4,b7), (r8,A4,b8), (r8,A4,b9), (r8,A4,b10), (r8,A4,b11), (r8,A4,b12), (r8,A4,b13), (r8,A4,b14), (r8,A4,b15), (r8,A4,b16), (r8,A4,b17), (r8,A4,b18), (r8,A4,b19), (r8,A4,b20), (r8,A4,b21), (r8,A4,b22), (r8,A4,b23), (r8,A4,b24), (r8,A4,b25), (r8,A4,b26), (r8,A4,b27), (r8,A4,b28), (r8,A4,b29), (r8,A4,b30), (r8,A4,b31), (r8,A4,b32), (r8,A4,b33), (r8,A4,b34), (r8,A4,b35), (r8,A4,b36), (r8,A4,b37), (r8,A4,b38), (r8,A4,b39), (r8,A4,b40), (r8,A4,b41), (r8,A4,b42), (r8,A4,b43), (r8,A4,b44), (r8,A4,b45), (r8,A4,b46), (r8,A4,b47), (r8,A4,b48), (r8,A4,b49), (r8,A4,b50), (r8,A4,b51), (r8,A4,b52), (r8,A4,b53), (r8,A4,b54), (r8,A4,b55), (r8,A4,b56), (r8,A4,b57), (r8,A4,b58), (r8,A4,b59), (r8,A4,b60), (r8,A4,b61), (r8,A4,b62), (r8,A4,b63), (r8,A4,b64), (r8,A4,b65), (r8,A4,b66), (r8,A4,b67), (r8,A4,b68), (r8,A4,b69), (r8,A4,b70), (r8,A4,b71), (r8,A4,b72), (r8,A4,b73), (r8,A4,b74), (r8,A4,b75), (r8,A4,b76), (r8,A4,b77), (r8,A4,b78), (r8,A4,b79), (r8,A4,b80), (r8,A4,b81), (r8,A4,b82), (r8,A4,b83), (r8,A4,b84), (r8,A4,b85), (r8,A4,b86), (r8,A4,b87), (r8,A4,b88), (r8,A4,b89), (r8,A4,b90), (r8,A4,b91), (r8,A4,b92), (r8,A4,b93), (r8,A4,b94), (r8,A4,b95), (r8,A4,b96), (r8,A4,b97), (r8,A4,b98), (r8,A4,b99), (r8,A4,b100), (r8,A4,b101), (r8,A4,b102), (r8,A4,b103), (r8,A4,b104), (r8,A4,b105), (r8,A4,b106), (r8,A4,b107), (r8,A4,b108), (r8,A4,b109), (r8,A4,b110), (r8,A4,b111), (r8,A4,b112), (r8,A4,b113), (r8,A4,b114), (r8,A4,b115), (r8,A4,b116), (r8,A4,b117), (r8,A4,b118), (r8,A4,b119), (r8,A4,b120), (r8,A4,b121), (r8,A4,b122), (r8,A4,b123), (r8,A4,b124), (r8,A4,b125), (r8,A4,b126), (r8,A4,b127), (r8,A4,b128), (r8,A4,b129), (r8,A4,b130), (r8,A4,b131), (r8,A4,b132), (r8,A4,b133) or (r8,A4,b134).

Los presentes compuestos son útiles en la enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de proteína amiloide  $\beta$ , y son eficaces en el tratamiento y/o la prevención y mejoría de los síntomas de la misma tales como la demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), el síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedad de priones (enfermedad de Creutzfeldt Jakob), deterioro cognitivo leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria de tipo holandés con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con Alzheimer y tipo vascular, demencia con la enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide, etcétera.

En la presente invención, "tratamiento de la enfermedad de Alzheimer" incluye la prevención de la agravación del MCI y la prevención de la aparición de la enfermedad de Alzheimer familiar. En la presente invención, "una

composición farmacéutica para tratar la enfermedad de Alzheimer" incluye una composición farmacéutica para la prevención de agravamiento del MCI y la prevención de la aparición de la enfermedad de Alzheimer familiar.

5 Dado que el presente compuesto tiene una alta actividad inhibidora sobre BACE1, y/o tiene una alta selectividad sobre otras enzimas, puede ser un medicamento con una reducción de efectos secundarios. Además, puesto que el compuesto tiene un alto efecto de reducción de la producción de amiloide  $\beta$  en un sistema celular, en particular tiene un alto efecto de reducir la producción de amiloide  $\beta$  en el cerebro, puede ser un excelente medicamento. Además, convirtiendo el compuesto en un compuesto ópticamente activo que tiene la estereoquímica adecuada, el compuesto puede ser un medicamento que tiene un margen de seguridad mayor en el efecto secundario. Además, el presente compuesto también tiene ventajas de que la estabilidad del metabolismo es alta, la solubilidad es alta, la capacidad de absorción oral es alta, exhibe una buena biodisponibilidad, el aclaramiento es bueno, la transferencia al cerebro es alta, la semi-vida es alta, la tasa de unión no proteica es alta, la inhibición del canal hERG es baja, la inhibición del CYP es baja, la CYP MBI (inhibición irreversible (inhibición basada en el mecanismo)) es baja y/o un test de Ames es negativo.

15 Los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros fármacos terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, acetilcolinesterasa y similares. Los presentes compuestos pueden ser tratados concomitantemente con los agentes contra la demencia tales como donepezilo hidrocloreuro, tacrina, galantamina, rivastigmina, zanapexilo, memantina y vinpocetina.

20 Cuando el presente compuesto se administra a un ser humano, puede administrarse por vía oral en forma de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, disoluciones o similares, o por vía parenteral en forma de inyectables, supositorios, agentes absorbibles transdérmicos, inhalaciones, o similares. Además, el presente compuesto puede formularse en preparaciones farmacéuticas mediante la adición de aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes desintegrantes, lubricantes y similares, que son adecuados para formulaciones y una cantidad eficaz del presente compuesto.

25 Una dosis es diferente dependiendo del estado de la enfermedad, de la vía de administración y de la edad y peso de un paciente, y es habitualmente de 0,1  $\mu\text{g}$  a 1 g/día, preferiblemente de 0,01 a 200 mg/día cuando se administra por vía oral a un adulto, y es habitualmente de 1  $\mu\text{g}$  a 10 g/día, preferiblemente de 0,1 a 2 g/día cuando se administra por vía parenteral.

[Ejemplo]

Los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo ilustran la presente invención con más detalle.

30 La  $^1\text{H}$ -RMN se midió en cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano como patrón interno, o se midió en dimetilsulfóxido-D6 ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Los valores  $\delta$  se muestran en ppm. Las constantes de unión (J) se muestran como Hz. En los datos, s, d, t, m, br o brs significa singlete, doblete, triplete, multiplete, ancho o singlete ancho, respectivamente.

En los ejemplos, el significado de cada abreviatura es el siguiente:

35 Me metilo  
 Bu butilo  
 Bz benzoilo  
 Boc terc.-butoxicarbonilo  
 THF tetrahidrofurano  
 40 DMF N,N-dimetilformamida  
 EDC 1-etil-3-(3-propil dimetilamino)carbodiimida  
 DIBAL hidruro de diisobutilaluminio  
 MCPBA ácido metacloroperbenzoico

45 Los datos LC/MS de los Compuestos (I-1) a (I-54) se midieron bajo la condición A, los Compuestos (I-55) a (I-67) se midieron bajo la condición B, y un tiempo de retención y  $[\text{M}+\text{H}]^+$  son como se muestran.

Condición A

Columna: Shim pack XR-ODS (2,2 µm, d.i. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu)

Caudal: 1,6 mL/min

Horno de la columna: 50°C

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

- 5 Fase móvil: [A] disolución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%; [B] disolución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

Gradiente: realización de gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos, y mantener 100% de disolvente [B] durante 1 minuto

Condición B

- 10 Columna: XBridge (marca registrada) C18 (5 µm, d.i. 4,6 x 50 mm) (Waters)

Caudal: 3 mL/min

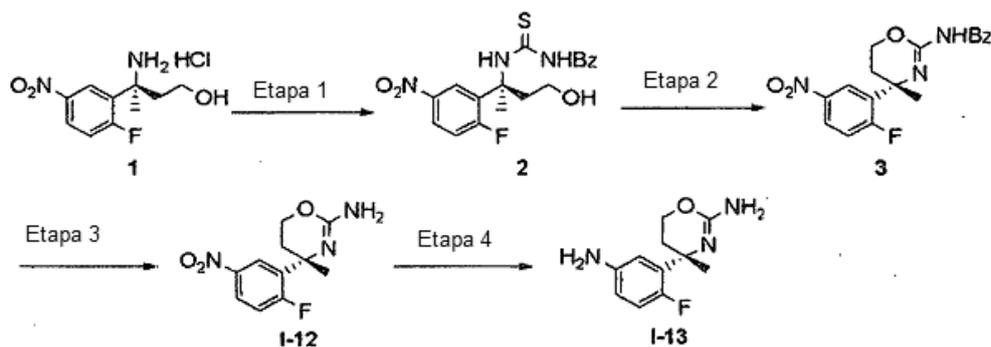
Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] disolución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%; [B] disolución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

- 15 Gradiente: se realizó un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo 100% de disolvente [B] durante 1 minuto.

Ejemplo 1 Síntesis de Compuestos (I-12) e (I-13)

[Fórmula Química 78]



- 20 Etapa 1

A una disolución de Compuesto 1 (1,20 g) en acetona (70 ml)-agua (40 ml) se añadió una disolución de isotiocianato de benzoilo (0,82 g) en acetona a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar Compuesto 2 (1,35 g).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,69 (1H, t, J= 4,7Hz), 2,14 (3H, s), 2,21-2,31 (1H, m), 2,73-2,83 (1H, m), 3,78-3,98 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J= 11,1, 9,1Hz) 7,48-7,55 (2H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 7,85 (2H, d, 7,2Hz), 8,14-8,20 (1H, m), 8,30-8,34 (1H, m), 8,81 (1H, s), 11,56 (1H., s).

Etapa 2

5 A una disolución de Compuesto 2 (1,26 g) obtenido en la Etapa 1 en acetonitrilo (5 ml) se añadieron yoduro de metilo (0,30 ml) y diisopropiletilamina (0,84 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 40°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 3 (1,11 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,88 (3H, s), 2,30-2,40 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 8,37 (1H, dd, J= 7,1, 2,9Hz), 7,39-7,54 (3H, m), 8,21-8,29 (3H, m), 11,90 (1H, a).

#### Etapa 3

10 A Compuesto 3 (1,10 g) obtenido en la Etapa 2 se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,28 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto (I-12) (0,615 g).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58 (3H, s), 2,22 (2H, t, J= 5,4Hz), 3,86-3,94 (1H, m), 4,15-4,25 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J= 10,7, 8,9Hz), 8,09-8,15 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J= 7,0, 3,0Hz).

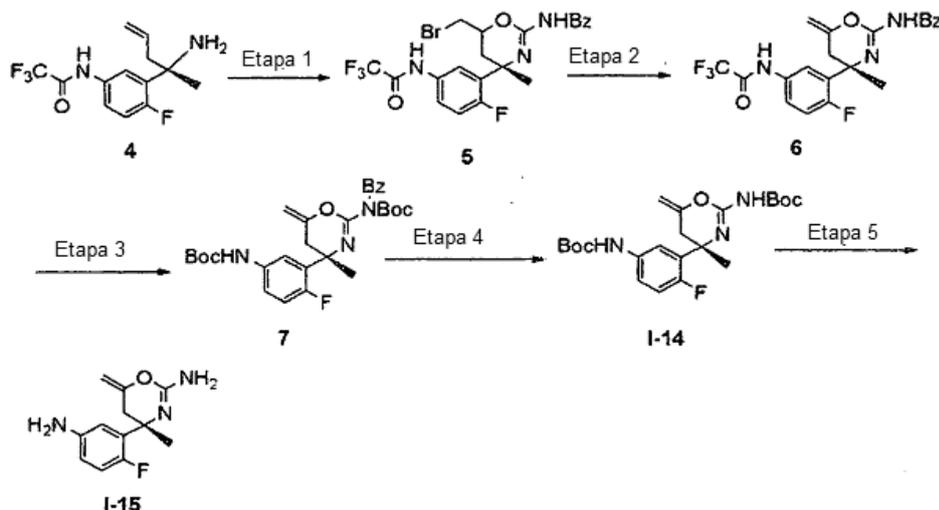
#### Etapa 4

20 A una disolución de Compuesto (I-12) (614 mg) obtenido en la Etapa 3 en THF (5 ml) se añadió paladio al 10% en carbono (120 mg) y la mezcla se agitó durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno. La disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna y se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el Compuesto (I-13) (400 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,54 (3H, s), 1,97-2,07 (1H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 3,54 (2H, s a), 3,83 (1H, dt, J= 3,2, 10,6Hz), 4,10 (1H, ddd, 10,6, 4,7, 4,2Hz), 6,48 (1H, ddd, 8,4, 3,7, 3,2Hz), 6,78 (1H, dd, J= 11,8, 8,4Hz), 6,86 (1H, dd, J= 6,9, 3,0Hz).

#### Ejemplo 2 Síntesis de Compuestos (I-14) e (I-15)

25 [Fórmula Química 79]



#### Etapa 1

30 A una disolución de Compuesto 4 (1,1 g), obtenida mediante el Ejemplo de Referencia mencionado más abajo, en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió isocianato de benzoilo (854 µl) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió N-bromosuccinimida (675 mg) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (5) (2,4 g) en forma de un producto bruto.

#### Etapa 2

- 5 A una disolución de Compuesto (5) (2,4 g), obtenida en la Etapa 1, en tetrahidrofurano (12 ml) y sulfuro de dimetilo (12 ml) se añadió terc-butóxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se vertió en 1 mol/L de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 mol/L de disolución acuosa de ácido clorhídrico, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto (6) (2,1 g) en forma de un producto bruto.
- 10

#### Etapa 3

- A una disolución de Compuesto (6) (2,1 g), obtenida en la Etapa 2, en tetrahidrofurano (16 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc.-butilo (1,8 ml) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (9,2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió trietilamina (522  $\mu$ l), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadieron N,N-dimetil-4-aminopiridina (460 mg) y dicarbonato de di-terc.-butilo (0,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla se añadieron 2 mol/L de disolución acuosa de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 mol/L de disolución acuosa de ácido cítrico y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para dar Compuesto (7) (0,99 g).
- 15
- 20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,51 (1H, d, J= 14,0Hz), 2,88 (1H, d, J= 14,0Hz), 4,38 (1H, s), 4,75 (1H, s), 6,30 (1H, s), 6,87 (1H, a), 6,93 (1H, dd, J= 11,7, 9,0Hz), 7,42-7,65 (4H, m), 7,80-7,83 (2H, m).

#### Etapa 4

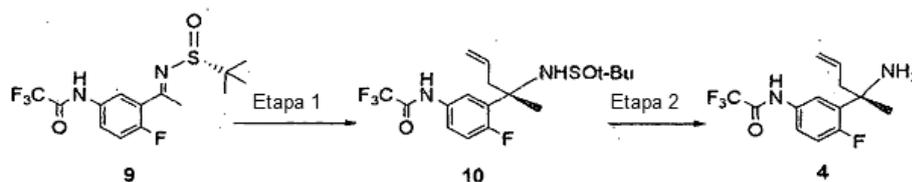
- A una disolución de Compuesto (7) (914 mg), obtenida en la Etapa 3, en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 1 mol/L de disolución acuosa de hidróxido sódico (1,7 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 80 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna para dar el Compuesto (I-14) (695 mg).
- 25
- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,52 (9H, s) y 1,54 (9H, s) 1,75 (3H, s) 2,70 (1H, d, J= 14,0Hz), 3,20 (1H, d, J= 14,0Hz) 4,25 (1H, s), 4,66 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,96 (1H, a), 7,02 (1H, dd, J= 11,4, 9,0Hz), 7,51 (1H, m), 10,0 (1H, s).

#### Etapa 5

- A una disolución de Compuesto (I-14), obtenida en la Etapa 4, en cloruro de metileno (2 ml) se añadió trifluoroacetato (2 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reduce para dar el Compuesto (I-15) (427 mg) en forma de un producto bruto.
- 35
- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63 (3H, s); 2,69 (1H, d, J= 14,1Hz.), 3,02 (1H, d, J= 14,1.Hz), 3,58 (2H, s), 4,28 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,51 (1H, ddd, J= 8,8, 3,2, 2,8Hz), 6,72 (1H, dd, J= 6,9, 2,8Hz), 6,81 (1H, dd, J= 11,7, 8,8Hz).

#### Ejemplo de Referencia

- 40 [Fórmula Química 80]



## Etapa 1

Compuesto (9) (12 g) se disolvió en tetrahidrofurano (240 ml). A la disolución se añadió gota a gota 1 mol/L de disolución de bromuro de alilmagnesio/éter durante 1 hora a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de separar un material inorgánico por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar Compuesto (10) (9,7 g).

5  
10  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (9H., s), 1,68 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J= 13,4, 7,3Hz.), 2,92 (1H, dd, J= 13,4, 6,8Hz), 4,16 (1H, s), 5,10 (1H, d, J= 9,6Hz), 5,13 (1H, d, J= 17,2Hz) 5,52-5,66 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J= 10,6, 10,1Hz), 7,55-7,62 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m). 9,96 (1H, s).

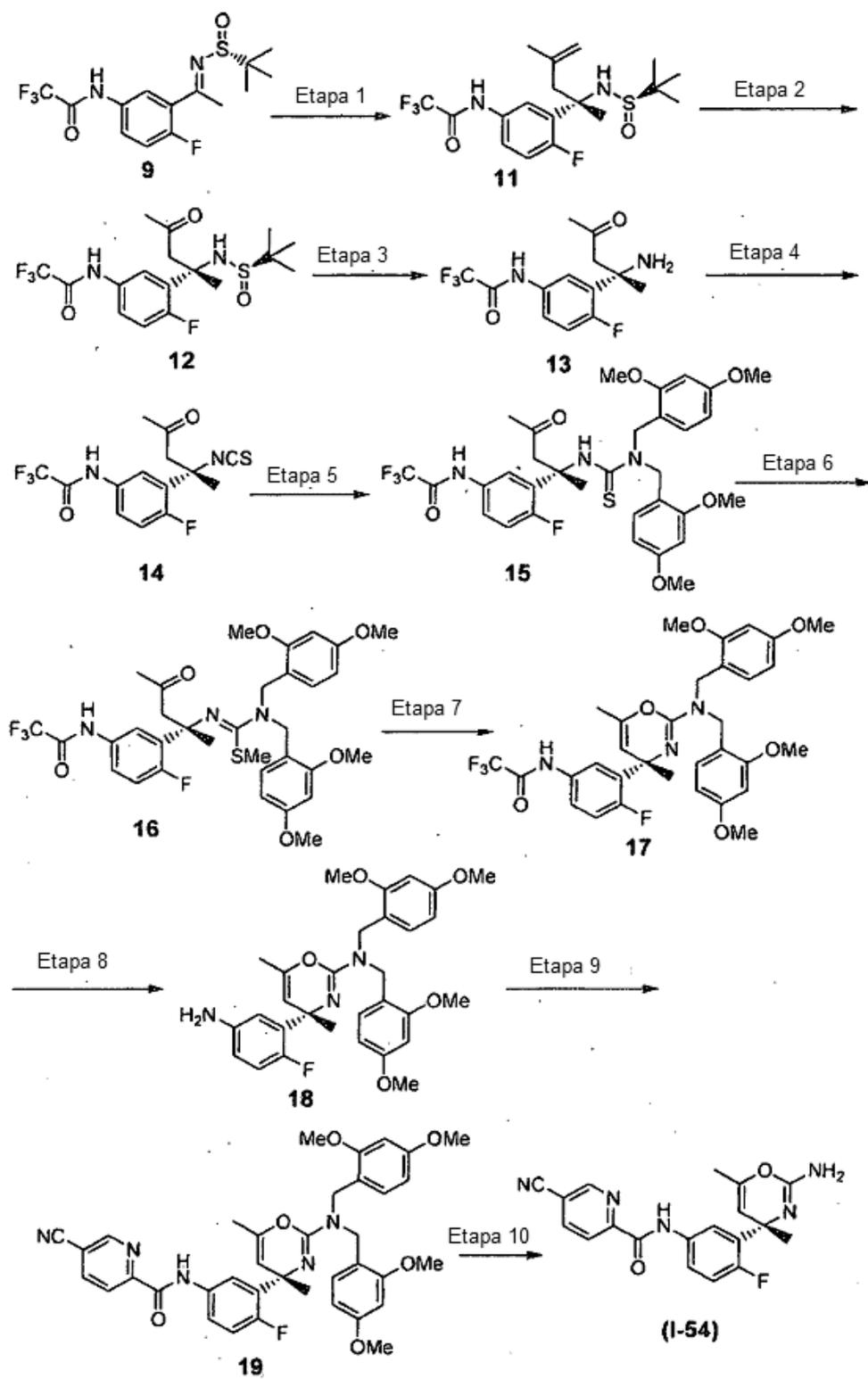
## Etapa 2

Compuesto (10) (3,99 g) se disolvió en etanol (20 ml). A la disolución se añadió una disolución de 1 mol/L de ácido clorhídrico-etanol con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la disolución se extrajo con 2 mol/L de ácido clorhídrico. La capa acuosa obtenida se alcalinizó con carbonato de potasio (pH 8-9) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de separar un material inorgánico por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (4).

15  
20  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (3H., s), 1,75-1,89 (2H, a), 2,47 (1H, dd, J= 13,1, 8,1Hz) 2,76 (1H, dd, J= 13,1, 7,1Hz), 5,03-5,11 (2H,m), 5,46-5,58 (1H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 8,25-8,36 (1H, a).

20 Ejemplo 3 Síntesis de Compuesto (I-54)

[Fórmula Química 81]



Etapa 1

Compuesto (9), preparado por el método descrito en el documento WO2009/151098 (3,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se enfrió en un baño de acetona-hielo seco bajo atmósfera de nitrógeno. A la disolución se añadió gota a gota cloruro de 2-metil-alil-magnesio (0,5 mol/L de disolución en THF, 85,0 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre cloruro de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar Compuesto (11) (2,49 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 2,84 (AC a, J = 13,4 Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,7, 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H).

#### Etapa 2

Una disolución de Compuesto (11) (4,17 g) en cloruro de metileno (60 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y gas ozono se burbujeó a través de la disolución a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Cuando el color de la disolución de reacción cambió a azul, se detuvo el burbujeo y, a continuación, se burbujeó gas nitrógeno. Se añadió trietilamina (4,25 ml) a la disolución de reacción y se agitó durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (12) (4,43 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (s, 9H), 1,73 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,35 (dd., J = 18,6, 2,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,99 (dd; J = 11,9, 8,7 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,2, 2,7 Hz, 1H).

#### Etapa 3

A una disolución de Compuesto (12) (4,19 g) en metanol (30 ml) se añadieron 4 mol/L de una disolución de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (3,57 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa reunida se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (13) (3,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,18 (a, 2H), 2,86 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,7, 8,7 Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 8,17 (a, 1H).

#### Etapa 4

A una disolución de Compuesto (13) (2,48 g) en acetato de etilo (25 ml)-tolueno (15 ml) se añadieron carbonato de potasio (2,24 g) y agua (20 ml) y después la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se añadió una disolución de tiosfogeno (1,40 g) en tolueno (10 ml) y se agitó durante 1 hora a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió agua a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto (14) (2,82 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,34 (AC a, J = 17,1 Hz, 2H), 7,07 (dd, J 11,4, 8,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 8,13 (a, 1H).

#### Etapa 5

A una disolución de Compuesto (14) (2,82 g) en THF (40 ml) se añadió bis(2,4-dimetoxibencil)amina (3,08 g) y después la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Agua y 2 mol/L de ácido clorhídrico se agregaron al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto (15) (4,61 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,81. (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 4,46 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,77 (a, 2H), 5,03 (a, 2H), 6,45-6,52 (m, 4H), 6,86 (s a, 1H), 7,00 (dd, J = 11,3, 8,7 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,93 (a, 1H).

#### Etapa 6

A una disolución de Compuesto (15) (4,61 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,42 ml) y yoduro de metilo (1,97 g) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico, agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto (16) (4,36 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,80 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 4,52 (s, 4H), 6,40-6,49 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 11,4, 8,9 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H).

#### Etapa 7

10 A una disolución de Compuesto (16) (4,36 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,36 ml) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Se añadió agua a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto (17) (820 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,54 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,79 (s, 6H), 4,29 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,43-6,47 (m, 4H), 6,98 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H).

#### Etapa 8

20 A una disolución del Compuesto (17) (34 mg) en metanol (1,5 ml) se añadieron carbonato de potasio (22,3 mg), THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y después la mezcla se agitó durante 20 horas a 40°C. A la disolución de reacción se añadieron una disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto (18) (20,7 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,19 (a, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,80 (s, 6H), 4,31 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 16,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,34-6,39 (m, 1H), 6,44-6,50 (m, 4H), 6,60 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,6, 8,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

#### Etapa 9

30 A una disolución de Compuesto (18) (86,3 mg) en DMF (1 ml) se añadieron ácido 5-ciano-picolínico hidrato e hidrocloreuro de EDC (40,2 mg) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla se añadieron ácido 5-ciano-picolínico hidrato (53,5 mg) e hidrocloreuro de EDC (61,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la disolución de reacción se añadieron una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto (19) (98,5 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,77 (s, 6H), 4,36 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,42-6,46 (m, 4H), 7,02 (dd, J = 11,2, 8,7 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,50 (s a, 1H).

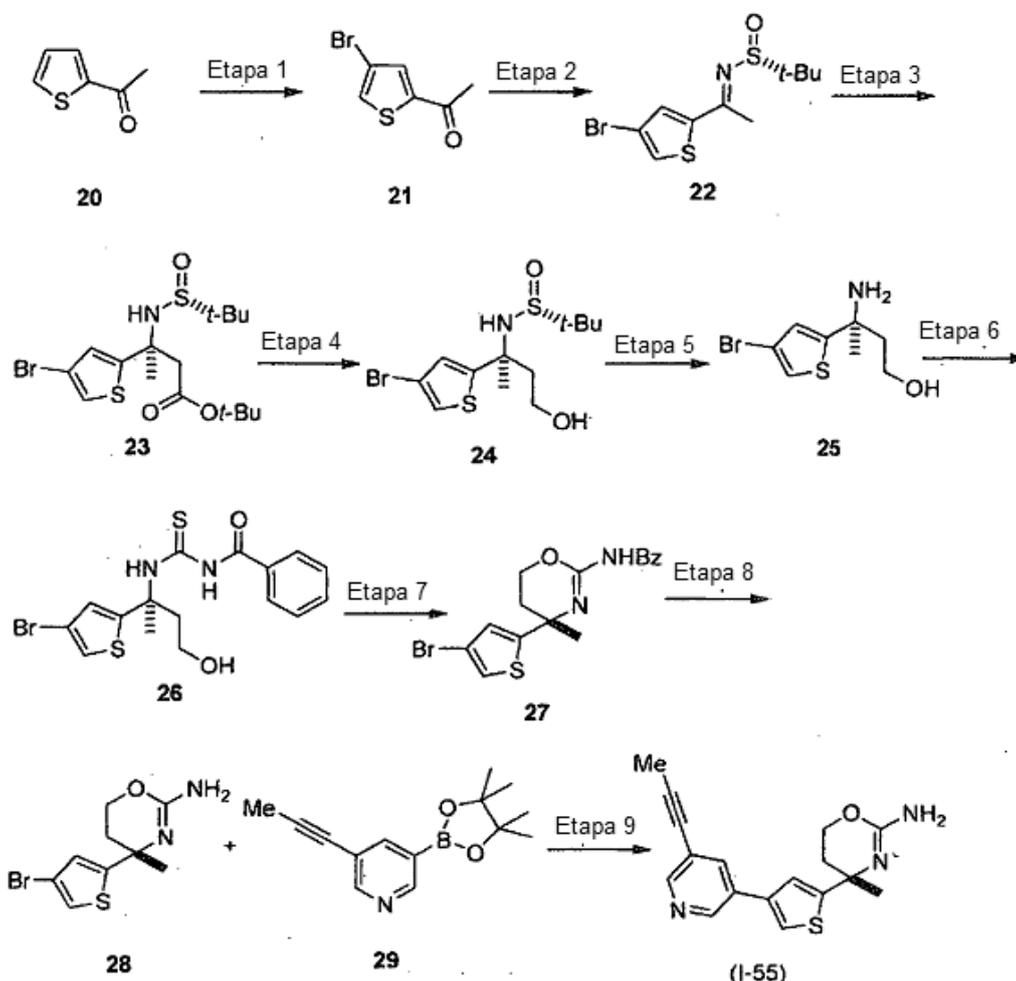
#### Etapa 10

45 Al Compuesto (19) (98,5 mg) se añadieron anisol (0,11 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto (I-54) (25,9 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,61 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,38 (a, 2H), 5,27 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,81 (s a, 1H).

50 Ejemplo 4 Síntesis de Compuesto (I-56)

[Fórmula Química 82]



## Etapa 1

5 Compuesto (20) (30 g) se disolvió en cloroformo (60 ml). A la disolución se añadieron trietil-aluminio (33,3 g) y bromuro (12,9 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió trimetil-aluminio (16,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de que la disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de sodio y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía para dar

10 Compuesto (21) (40 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,56 (s, 3H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

## Etapa 2

15 Compuesto (21) (27 g) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml). A la disolución se añadieron (*R*)-2- metilpropano-2-sulfonamida (20 g) y tetraetóxido de titanio (38,6 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 3,5 horas, seguido de agitación durante 6 horas a 90°C. A la mezcla de reacción se añadió salmuera y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía para dar Compuesto (22) (30,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (s, 9H), 2,71 (s, 3H), 7,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

## Etapa 3

A tetrahidrofurano (70 ml) en un matraz de berenjena se añadieron diisopropilamida de litio (100 ml, 2 M), acetato de t-butilo (26,4 ml) y cloruro de triisopropoxi-titanio (IV) (98 ml) a -70 a -60°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió Compuesto (22) (30,1 g) y tetrahidrofurano (98 ml) y la mezcla se agitó a -60 a -50°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía para dar Compuesto (23) (13,4 g).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,89 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

#### Etapa 4

- 10 Compuesto (23) (13,4 g) se disolvió en tolueno (50 ml) y se añadió DIBAL (58 ml, 1 M en hexano) a -78°C. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 2 horas, se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa de sal de Rochelle y se extrajo la mezcla. La capa de aceite se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía y se recristaliza para dar Compuesto (24) (2,62 g).
- 15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,17 (ddd, J = 15,1, 6,1, 3,4 Hz, 1H), 2,30 (ddda, J = 15,1, 8,5, 3,4 Hz, 1H), 3,15 (dda, J = 7,5, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (dddd, J = 11,8, 8,5, 7,5, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (dddd, J = 11,8, 6,1, 3,4, 3,4 Hz, 1H), 5,20 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

#### Etapa 5

- 20 Compuesto (24) (1,0 g) se disolvió en metanol (10 ml). A la disolución se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo y la mezcla se extrajo y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía para dar el compuesto (25) (617 mg).
- 25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,60 (s, 3H), 1,94 (ddd, J = 14,4, 6,5, 4,4 Hz, 1H), 1,97 (ddd, J = 14,4, 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,47 (s a, 2H), 3,67 (ddd, J = 11,5, 6,5, 4,4 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 11,5, 6,8, 4,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

#### Etapa 6

- 30 Compuesto (25) (200 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). A la disolución se añadió isotiocianato de benzoilo (121 µl) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (26) (280 mg, cuant).
- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,07 (s, 3H), 2,33 (dt, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 11,2, 6,3 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 11,2, 6,3 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 11,46 (s, 1H).

#### Etapa 7

- 35 Compuesto (26) (280 mg) se disolvió en diclorometano (4 ml). A la disolución se añadió mCPBA (514 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo y la mezcla se extrajo y se secó sobre sulfato de sodio. El sólido insoluble en diclorometano se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (27) (340 mg, cuant).
- 40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,83 (s, 3H), 2,32 (dd, J = 5,8, 4,0 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 11,8, 8,1, 5,8 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 11,8, 4,0, 4,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 8,22 (m, 2H).

#### Etapa 8

- 45 Compuesto (27) (340 mg) se disolvió en etanol (4 ml). A la disolución se añadió hidróxido de sodio (320 mg) y se agitó a 90°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 2 mol/L de disolución acuosa de ácido clorhídrico. La disolución se extrajo de nuevo con acetato de etilo para separar un material impuro. La capa acuosa se alcalinizó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar Compuesto (28) (141 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,54 (s, 3H), 2,04 (ddd,  $J = 13,9, 8,9, 4,6$  Hz, 1H), 2,07 (ddd,  $J = 13,9, 4,6, 4,2$  Hz, 1H), 4,01 (ddd,  $J = 10,9, 8,9, 4,2$  Hz, 1H), 4,16 (ddd,  $J = 10,9, 4,6, 4,6$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H).

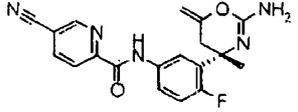
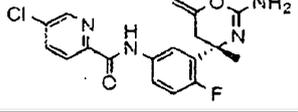
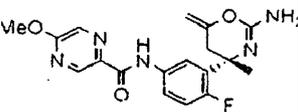
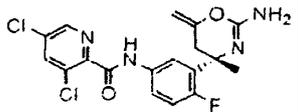
## Etapa 9

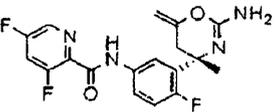
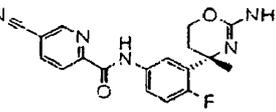
- 5 Se añadió Compuesto (28) (141 mg), Compuesto (29) (149 mg), complejo de paladio(0) y tetraquis-trifenilfosfina (118 mg) y carbonato de sodio (217 mg) en un matraz de berenjena. Después, se llevó a cabo la sustitución de gas nitrógeno, se añadieron dioxano (5 ml) y agua (0,2 ml) y la mezcla se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con agua y 2 mol/L de disolución acuosa de ácido clorhídrico. La disolución se extrajo de nuevo con acetato de etilo para separar un material impuro. La capa acuosa se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se filtró a través de Celite y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía y se recristalizó para dar Compuesto (I-55) (11,5 mg).
- 10

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la anterior. En las tablas, RT significa tiempo de retención (minutos) y D significa deuterio.

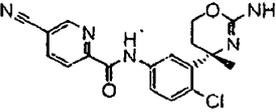
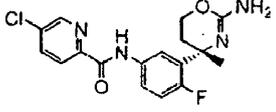
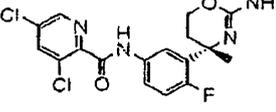
15

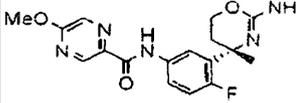
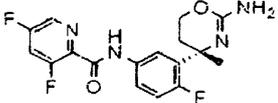
[Tabla 1-1]

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-1		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,55 (3H, s), 2,72 (1H, d, 14,4 Hz), 2,81 (1H, d, 14,4 Hz), 4,14 (2H, a), 4,20 (1H, s), 4,53 (1H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 11,5, 9,0$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 6,9, 3,0$ Hz), 7,96 (1H, ddd, $J = 9,0, 4,2, 3,0$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,85 (1H, s)		
I-2		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,54 (3H, s), 2,71 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 2,80 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 4,15 (2H, a), 4,19 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 4,52 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 11,7, 8,8$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 6,9, 2,9$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,98 (1H, ddd, $J = 8,8, 4,2, 2,9$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,4, 0,6$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,4, 0,6$ Hz), 9,82 (1H, s)	375, 377	1.27
I-3		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,54 (3H, s), 2,71 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 2,80 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 4,06 (3H, s), 4,16 (2H, a), 4,19 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 4,52 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 11,6, 8,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 7,0, 2,8$ Hz), 7,97 (1H, ddd, $J = 8,8, 4,0, 2,8$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 9,00 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 9,49 (1H, s)	372	1.13
I-4		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,53 (3H, s), 2,71 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 2,81 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,18 (2H, a), 4,20 (1H, s), 4,53 (1H, s), 7,03 (1H, dd, $J = 11,6, 8,8$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 6,9, 2,6$ Hz), 7,89 (1H, J = 2,1 Hz), 8,03 (1H, ddd, $J = 8,8, 4,0, 2,6$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,72 (1H, s)	409, 411	1.26

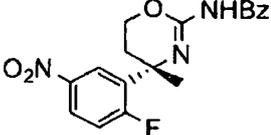
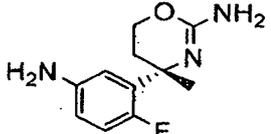
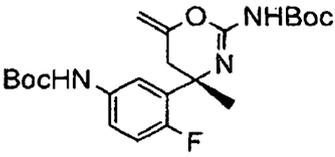
Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-5		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ :1,54 (3H, d, J =0,9 Hz), 2,71 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,80 (1H. d. J = 14,4 Hz). 4,15 (2H. a). 4,20 (1H. d. J = 1,5 Hz), 4,52 (1H. d, J = 1,5 Hz). 7,03 (1H. dd, J = 11,6, 8,8 Hz), 7,38(1H, ddd. J=10,2, 8,4 ,2,1 Hz). 7,59 (1H. dd, J = 6,9, 2,8 Hz). 8,00 (1H. ddd, J = 8,8, 4,0. 2,8 Hz), 8,34 (1H. d. J = 2,1 Hz), 9,59 (1H. s)	377	1.12
I-6		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ :1,59 (3H. d. J = 1,2 Hz). 2,14 (1H, ddd, J = 13,8. 9,6. 4,0 Hz). 2,38 (1H. ddd, J = 13,8. 5,4, 3,3 Hz). 3,89 (1H. ddd. J = 10,9. 9,6. 3,3 Hz). 4,19 (1H, ddd. J = 10,9, 5,4, 4,0 Hz). 7,06 (1H, dd. J = 11,5, 8,8 Hz). 7,56 (1H. dd, J = 7,0, 2,8 Hz). 8,03 (1H. ddd. J = 8,8. 4,0. 2,8 Hz), 8,19 (1H, dd. J = 8,2. 2,0 Hz). 8,42 (1H. dd. J = 8,2. 0,8 Hz). 8,89 (1H. dd, J = 2,0, 0,8 Hz). 9,86 (1H. s)		

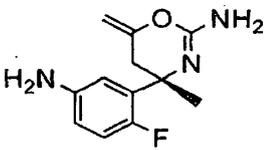
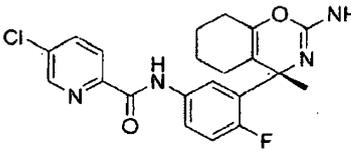
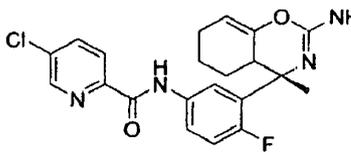
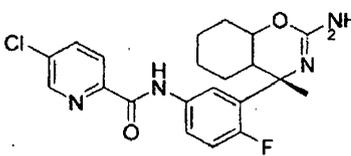
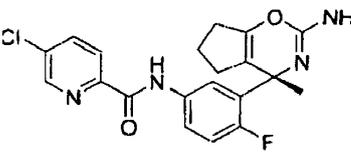
[Tabla 1-2]

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS RT
1-7		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ :1,70 (3H, s), 2,14 (1H. ddd. J = 13,8. 9,6, 4,0 Hz). 2,68 (1H, ddd. J = 14,2, 6,0. 3,4 Hz). 3,84 (1H. ddd. J = 11,6. 8,3, 2,5 Hz). 4,15 (1H, ddd. J = 10,9, 6,1. 4,0 Hz), 7,38 (1H, d. J = 8,6 Hz). 7,77 (1H. d. J = 2,7 Hz), 8,01 (1 H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,19 (1H, dd. J = 8,1. 2,0 Hz), 8,42 (1H, dd. J = 8,1, 0,8 Hz). 8,89 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz). 9,89 (1H, s)		
1-8		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ :1,59 (3H. d, J = 1,1 Hz), 2,12 (1H. ddd. J = 13,8, 9,6. 3,9 Hz). 2,36 (1H. ddd. J = 13,8. 5,4, 3,3 Hz). 3,87 (1H. ddd. J = 10,9, 9,6, 3,3 Hz), 4,17 (1H, ddd. J = 10,9, 5,4, 3,9 Hz), 7,04 (1 H, dd. J = 11,6. 8,7 Hz), 7,52 (1H, dd. J =6,9, 2,9 Hz), 7,87 (1H. dd, J = 8,4. 2,4 Hz), 8,03 (1H, ddd. J = 8,7, 4,1, 2,9 Hz). 8,23 (1H, d, J = 8,4. 0,8 Hz). 8,55 (1H, d. J = 2,4. 0,8 Hz). 9,82 (1H. s)	363.365	1.15
I-9		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ :1,58 (3H. d, J = 1,1 Hz), 2,12 (1H. ddd. J = 14,4. 9,6. 3,9 Hz). 2,35 (1H. ddd, J = 14,4, 5,4, 3,3 Hz). 3,87 (1H. ddd. J = 11,1, 9,6, 3,3 Hz), 4,15 (1H. ddd, J = 11,1, 5,4, 3,9 Hz), 7,03 (1H. dd. J = 11,4, 8,9 Hz). 7,40 (1H. dd. J =6,9. 2,9 Hz), 7,89 (1H, d. J = 2,1 Hz). 8,10 (1H. ddd. J = 8,9, 4,1. 2,9 Hz). 8,47 (1H. d. J = 2,1 Hz). 9,72 (1H. s)	397, 399	1.19
I-10		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ :1,60 (3H. d. J = 1,2 Hz). 2,12 (1H. ddd. J = 13,8, 9,6. 3,9 Hz). 2,36 (1H, ddd, J = 13,8, 5,4. 3,3 Hz). 3,87 (1H. ddd. J = 10,8, 9,6, 3,3 Hz), 4,06 (3H, s). 4,17 (1H. ddd. J = 10,8, 5,4, 3,9 Hz). 7,04 (1H. dd. J =	360	1.06

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS RT
		11,7, 8,9 Hz). 7,48(1H, dd, J= 7,2, 2,8 Hz), 8,03 (1H, ddd, J = 8,9, 4,2, 2,8 Hz). 8,15 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,00 (1H, d, J = 1,3 Hz). 9,50 (1H, s)		
I-11		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1,62 (3H, d, J = 1,2 Hz). 2,14 (1H, ddd, J = 14,1, 9,9, 4,2 Hz). 2,39 (1H, ddd, J = 14,1, 5,4, 3,0 Hz). 3,90 (1H, ddd, J = 11,1, 9,9, 3,0 Hz). 4,19 (1H, ddd, J = 11,1, 5,4, 4,2 Hz). 7,05 (1H, dd, J = 11,6, 8,7 Hz). 7,38 (1H, ddd, J = 10,2, 8,4, 2,1 Hz). 7,45 (1H, dd, J = 7,0, 2,8 Hz). 8,07 (1H, ddd, J = 8,7, 4,1, 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,1 Hz). 9,61 (1H, s)	365	<b>1.00</b>

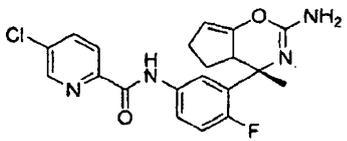
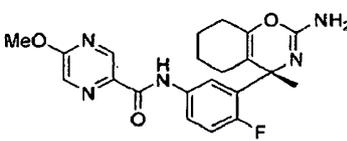
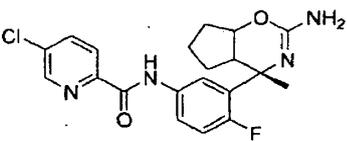
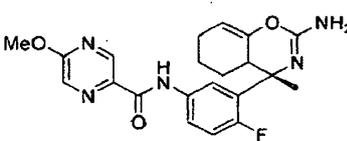
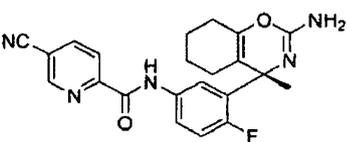
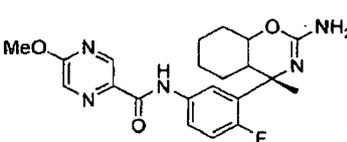
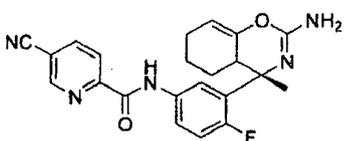
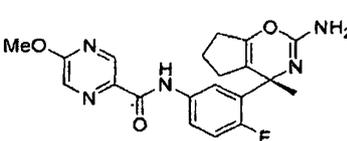
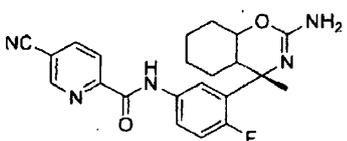
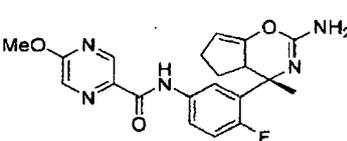
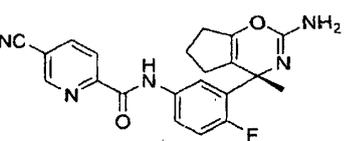
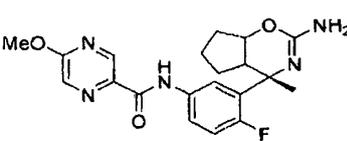
[Tabla 1-3]

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)
I-12		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58 (3H, s), 2,22 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,86-3,94 (1H, m), 4,15-4,25 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 10,7, 8,9 Hz), 8,09-8,15 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J = 7,0, 3,0 Hz).
I-13		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 1,97-2,07 (1H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 3,54 (2H, s a), 3,83 (1H, dt, J = 3,2, 10,6 Hz), 4,10 (1H, ddd, 10,6, 4,7, 4,2 Hz), 6,48 (1H, ddd, 8,4, 3,7, 3,2 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 11,8, 8,4 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 6,9, 3,0-Hz).
I-14		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,52 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,75 (3H, s), 2,70 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,20 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,25 (1H, s), 4,66 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,96 (1H, a), 7,02 (1H, dd, J = 11,4, 9,0 Hz), 7,51 (1H, m), 10,0 (1H, s).
I-15		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,63 (3H, s), 2,69 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,02 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,58 (2H, s), 4,28 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,51 (1H, ddd, J = 8,8, 3,2, 2,8 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 6,9, 2,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 11,7, 8,8 Hz).

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)
		
I-16		
I-17		
I-18		
I-19		

[Tabla 1-4]

Nº	Estructura	Nº.	Estructura
I-20		I-28	

N°	Estructura	N°	Estructura
			
I-21		I-29	
I-22		I-30	
I-23		I-31	
I-24		I-32	
I-25		I-33	
I-26		I-34	

Nº	Estructura	Nº	Estructura
I-27		I-35	

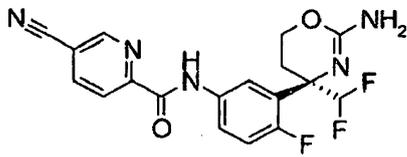
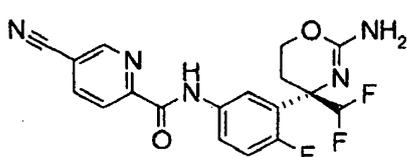
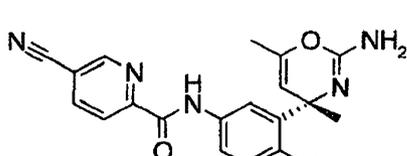
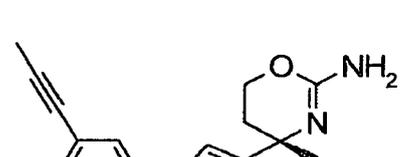
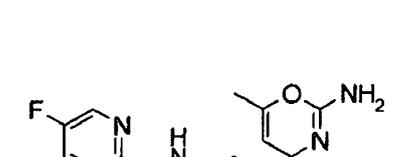
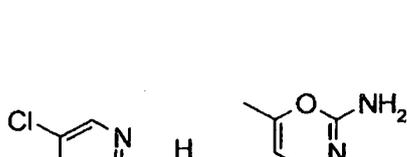
[Tabla 1-5]

Nº	Estructura	Nº	Estructura
I-36		I-44	
I-37		I-45	
I-38		I-46	
I-39		I-47	

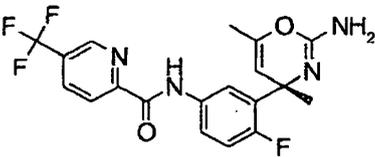
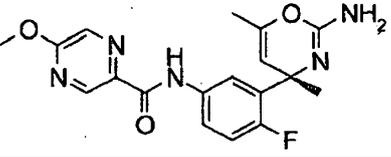
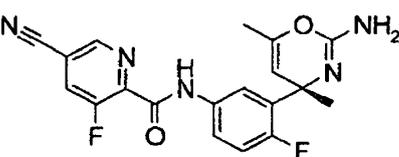
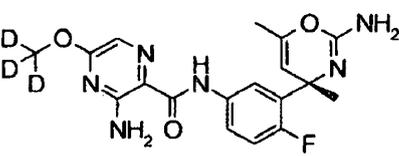
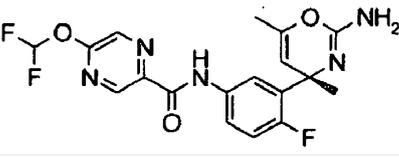
N°	Estructura	N°	Estructura
I-40		I-48	
1-41		I-49	
I-42		I-50	
I-43		I-51	

[Tabla 1-6]

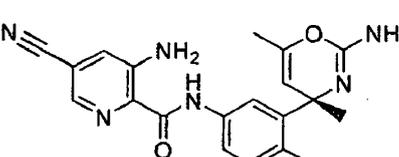
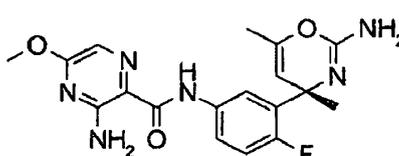
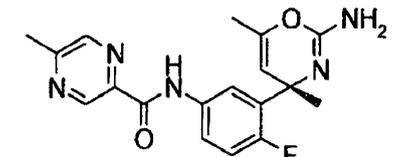
N°	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS TR
I-52		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,37-2,46 (2H, m). 3,91 (1H, td, J = 9,9, 3,9 Hz), 4,21-4,31 (3H, m), 6,06 (1H, t, J = 56,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,4, 8,9 Hz), 7,70 (1H, J = 6,9, 2,8 Hz), 8,13 (1H, ddd, J = 8,9, 4,2, 2,8 Hz), 8,20 (1H,	390	0.96

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS TR
		dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 8,14, 0,9 Hz), 8,89 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz). 9,89 (1H, s)		
I-53		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,33-2,46 (2H, m). 3,91 (1H, td, J = 10,5, 4,2 Hz), 4,21-4,30 (3H, m), 6,06 (1H, t, J = 56,1 Hz). 7,11 (1H, dd, J = 11,4, 8,9 Hz), 7,70 (1H, J = 6,9, 2,7 Hz), 8,12 (1H, ddd, J = 8,9, 3,9, 2,7 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,89 (1H, s)		
I-54		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,38 (a, 2H), 5,27 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H). 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,81 (s a, 1H).	366	0.99
I-55		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,63 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). 2,11 (ddd, J = 13,8, 9,7, 4,5 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,8, 4,5, 3,7 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 10,6, 9,7, 3,7 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 10,6, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H). 7,82 (dd, J = 2,1, 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H).	311	1.01
I-56		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, d, J = 0,9 Hz), 1,79 (3H, d, J = 0,9 Hz). 5,24-5,25 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 11,4, 8,8 Hz). 7,37 (1H, ddd, J = 10,5, 8,1, 2,1 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 8,8, 4,2, 2,9 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,1 Hz). 9,57 (1H, s).	377	1.09
I-57		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, d, J = 0,9 Hz), 1,80 (3H, d, J = 0,9 Hz), 4,16 (2H, s a), 5,24-5,26 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 11,3, 8,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,0, 2,7 Hz), 7,84-7,92 (2H, m). 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,80 (1H, s).	375	1.2

[Tabla 1-7]

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-58		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,62 (3H, d, J = 1,2 Hz), 1,80 (3H, d, J = 1,1 Hz), 5,26-5,28 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 11,4, 8,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 6,9, 2,8 Hz), 7,91 (1H, ddd, J = 8,8, 4,1, 2,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,84-8,85 (1H, m), 9,90 (1H, s).	409	1.32
I-59		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, d, J = 0,9 Hz), 1,79 (3H, d, J = 1,1 Hz), 4,06 (3H, s), 5,24-5,25 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 11,4, 8,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz), 7,89 (1H, ddd, J = 8,8, 4,1, 2,9 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,99 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,47 (1H, s).	372	1.07
I-60		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, s), 1,80 (3H, s), 5,26 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 6,8, 2,8 Hz), 7,87-7,95 (2H, m), 8,68-8,68 (1H, m), 9,62 (1H, s).	384	1.07
I-61		1H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,61 (3H, s), 1,80 (3H, s), 5,26-5,27 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 6,7, 2,4 Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 8,8, 3,6, 2,4 Hz), 8,14-8,15 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,68 (1H, s a).	400	1.15
I-62		1 H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,67 (3H, s), 1,82 (3H, s), 5,27-5,28 (1H, m), 5,68 (2H, s a), 7,00 (1H, dd, J = 11,3, 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,0, 2,6 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 8,8, 3,6, 2,6 Hz), 9,50 (1H, s).	390	1.25
I-63		1 H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60 (3H, s), 1,79 (3H, s), 5,25 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 11,3, 8,8 Hz), 7,50 (0H, t, J = 71,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 6,8, 2,9 Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 8,8, 3,9, 2,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,04 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,44 (1H, s).	407	1.27

[Tabla 1-8]

Nº	Estructura	RMN (disolvente: orden ascendente del valor de desplazamiento)	MS [M+1]	LC/MS TR
I-64		1 H-RMN (DMSO-d6) δ: 1,46 (3H, s), 1,75 (3H, s), 5,14 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,70-5,75 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J = 11,7, 9,1 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,24 (1H, s), 9,85 (1 H, s).	358	<b>0.84</b>
I-65		1 H-RMN (CDCl3) δ: 1,63 (3H, d, J = 0,9 Hz), 1,81 (3H, d, J = 1,1 Hz), 5,28-5,29 (1H, m), 6,54 (2H, s a), 7,01 (1H, dd, J = 11,3, 9,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,65-7,69 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,89 (1H, s).	381	1.24
I-66		1 H-RMN (CDCl3) δ: 1,68 (3H, s), 1,83 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,64 (2H, s a), 5,29 (1 H, d, J = 4,3 Hz), 7,00 (1 H, dd, J = 11,4, 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,0, 3,0 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 8,8, 4,0, 3,0 Hz), 9,50 (1H, s).	387	1.22
I-67		1H-RMN (CDCl3) δ: 1,61 (3H, d, J = 1,2 Hz), 1,79 (3H, d, J = 1,1 Hz), 2,68 (3H, s), 5,25 (1H, dd, J = 2,7, 1,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 11,3, 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 6,9, 2,8 Hz), 7,90 (1H, ddd, J = 8,8, 4,1, 2,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,60 (1H, s).	356	0.96

El efecto del presente compuesto se confirma por los siguientes Ejemplos de ensayo.

(Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de la actividad inhibidora de BACE 1)

- 5 48,5 µL de disolución de péptido sustrato (biotina-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X = ácido ε-amino-n-caprónico, Eu = criptato de europio) se añadieron a cada uno de los pocillos de una placa de media área de 96 pocillos (una placa negra: Costar), y después de la adición de 0,5 µl de compuesto de ensayo (disuelto en N,N'-dimetilformaldehído) y 1 µl de BACE1 humano recombinante (R&D Systems), la mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 3 horas. El péptido sustrato se sintetizó por reacción de criptato TBPCOOH mono SMP (CIS bio internacional) con biotina-XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.).
- 10 Las concentraciones finales del péptido sustrato y BACE1 humana recombinante se ajustaron a 18 nmol/L y 7,4 nmol/L, respectivamente, y la reacción se realizó en tampón acetato de sodio (50 mmol/L de acetato de sodio, pH 5,0, Triton X-100 al 0,008%).

Después de la incubación para la reacción, 50 µl de 8,0 µg/ml de estreptavidina XL665 (CIS bio internacional) disuelto en tampón fosfato (150 mmol/L K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0, Triton X-100 al 0,008%, 0,8 mol/L de KF) se añadió a cada uno de los pocillos y se dejó reposar a 30°C durante una hora. Después de entonces, se midió la

intensidad de fluorescencia (onda de excitación: 320 nm, longitud de onda de medición: 620 nm y 665 nm) utilizando un contador multi-etiqueta Wallac 1420 (Perkin Elmer life sciences). La actividad enzimática se determinó a partir de la relación de recuento de cada una de las longitudes de onda (10.000 x recuento 665/recuento 620) y se calculó la concentración inhibidora al 50% frente a la actividad enzimática.

- 5      Compuesto I-1:  $CI_{50}$  0,0473  $\mu$ mol/L  
 Compuesto I-2:  $CI_{50}$  0,027  $\mu$ mol/L  
 Compuesto I-6:  $CI_{50}$  0,054  $\mu$ mol/L  
 Compuesto I-53:  $CI_{50}$  0,046  $\mu$ mol/L  
 Compuesto I-54:  $CI_{50}$  0,097  $\mu$ mol/L

- 10     Los Compuestos I-3, 4 y 5, 7 a 11, 52 y 55 a 60 mostraron un valor  $CI_{50}$  de 30  $\mu$ mol/L o menos.

(Ejemplo de Ensayo 2: Medición del efecto inhibidor de la producción de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) en células)

- 15     Células de neuroblastoma SH-SY5Y (SH/APPwt) con  $\beta$ -APP de tipo salvaje humana excesivamente expresada en las mismas se prepararon a razón de 8 X 10<sup>5</sup> células/mL, y porciones de 150  $\mu$ l de las mismas se inocularon en cada uno de los pocillos de una placa de cultivo de 96 pocillos (Falcon). Las células se cultivaron durante 2 horas a 37°C en un incubador de dióxido de carbono gaseoso al 5%. A continuación, una disolución que había sido preparada previamente mediante la adición y suspensión del compuesto de ensayo (disolución de DMSO (dimetilsulfóxido)) de modo que fuese 2  $\mu$ l/50  $\mu$ l de medio se añadió lo antes posible a las células. A saber, la concentración final de DMSO fue del 1%, y la cantidad del cultivo celular fue de 200  $\mu$ l. Después de realizar la incubación durante 24 horas a partir de la adición del compuesto de ensayo, se recogieron 100  $\mu$ l de sobrenadante de cultivo de cada una de las fracciones. Se midió la cantidad de la A $\beta$  en cada fracción.

- 20     La cantidad de A $\beta$  se midió como sigue. 10  $\mu$ l de un reactivo de medición de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) (amiloide  $\beta$  1-40 péptidos; IBA Molecular Holding, S.A.) y 10  $\mu$ l del sobrenadante de cultivo se pusieron en una microplaca de media área de 384 pocillos (microplaca negra: Costar) y se mezclaron entre sí, y luego se dejaron reposar durante la noche a 4°C, mientras que la luz estaba protegida. Después se midió la intensidad de fluorescencia (longitud de onda de excitación: 337 nm, longitud de onda de medición: 620 nm y 665 nm) se midió con un contador multietiqueta Wallac 1420 (Perkin Elmer life sciences). La cantidad de A $\beta$  se determinó a partir de la tasa de recuento en cada longitud de onda de medición (10.000 x recuento 665/recuento 620), y la cantidad necesaria para inhibir la producción de A $\beta$  en un 50% ( $CI_{50}$ ) se calculó a partir de al menos seis dosis diferentes.

- 30     Compuesto I-1:  $CI_{50}$  0,0155  $\mu$ mol/L

(Ejemplo de Ensayo 3: Efecto reductor sobre el cerebro de  $\beta$  amiloide en ratas)

- 35     Un compuesto de ensayo se suspende en metilcelulosa al 0,5%, la concentración final se ajusta a 2 mg/mL, y esto se administra por vía oral a ratas Crj:SD machos (de 7 a 9 semanas de edad) a razón de 10 mg/kg. En un grupo control con vehículo se administra sólo metilcelulosa al 0,5%, y se realiza una prueba de administración en 3 a 8 animales por grupo. Un cerebro se aísla 3 horas después de la administración, se aísla un hemisferio cerebral, se mide el peso del mismo, el hemisferio se congela rápidamente en nitrógeno líquido y se almacena a -80°C hasta la fecha de la extracción. El hemisferio cerebral congelado se transfiere a un homogeneizador fabricado mediante Teflon (nombre comercial registrado) enfriando con hielo, se añade un volumen de 5 veces el peso de un tampón de extracción (que contiene CHAPS ({3-[(3-cloroamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato}) al 1%, 20 mmol/L de Tris-HCl (pH 8,0), 150 mmol/L de NaCl, inhibidor de proteasa Complete (Roche)), se repite el movimiento hacia arriba y hacia abajo y esto se homogeneiza para solubilizar durante 2 minutos. La suspensión se transfiere a un tubo de centrifugación, se deja reposar en un baño de hielo durante 3 horas o más y, a partir de entonces, se centrifuga a 100.000 x g, 4°C durante 20 minutos. Después de la centrifugación, el sobrenadante se transfiere a una placa de ELISA (producto N° 294-62501, Wako Junyaku Kogyo) para medir  $\beta$  amiloide 40. La medición ELISA se lleva a cabo según la instrucción adjunta. El efecto de disminución se calcula como una relación en comparación con el nivel de  $\beta$  amiloide 40 en el cerebro del grupo de control con vehículo de cada ensayo.

(Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo de MBI de CYP3A4 fluorescente)

El ensayo MBI de CYP3A4 fluorescente es un ensayo de investigar la mejora de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto por una reacción de metabolismo, y el ensayo se llevó a cabo, usando como la enzima CYP3A4 expresada en *Escherichia coli* y empleando, como un índice, una reacción en la que 7-benciloxitrifluorometilcumarina (7-BFC) es desbencilada por la enzima CYP3A4 para producir un metabolito, 7-hidroxitrifluorometilcumarina (HFC) que emite luz fluorescente.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 5,6  $\mu\text{mol/L}$  de 7-BFC; tiempo de pre-reacción, 0 o 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresado en *Escherichia coli*), en pre-reacción 62,5 pmol/mL, en reacción 6,25 pmol/mL (en dilución de 10 veces); fármaco de ensayo concentración, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 mmol/L (seis puntos).

Una enzima en un tampón de K-Pi (pH 7,4) y una disolución de fármaco de ensayo como una disolución de pre-reacción se añadieron a una placa de 96 pocillos a la composición de la pre-reacción, una parte de ella se transfirió a otra placa de 96 pocillos de modo que fue diluido 1/10 por un sustrato en un tampón de K-Pi, se añadió NADPH como un co-factor para iniciar una reacción como un índice (sin preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de una reacción, se añadió acetronitrilo/0,5 mol/L de Tris(trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una disolución de preincubación restante para iniciar una preincubación (con preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de preincubación, una parte se transfirió a otra placa de modo que fue diluido 1/10 con un sustrato y un tampón K-Pi para iniciar una reacción como un índice. Después de un tiempo de reacción predeterminado, se añadió acetronitrilo/0,5 mol/L de Tris(trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Para la placa sobre la que se había realizado cada reacción de índice, un valor fluorescente de 7-HFC, que es un metabolito, se midió con un lector de placas fluorescente. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm).

La adición de únicamente DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco en un sistema de reacción se adoptó como control (100%), la actividad restante (%) se calculó para cada concentración de un fármaco de ensayo añadido como la disolución, y la  $\text{CI}_{50}$  se calculó mediante presunción inversa por un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición. Cuando una diferencia entre los valores de  $\text{CI}_{50}$  es 5  $\mu\text{M}$  o más, esto se definió como (+) y, cuando la diferencia es 3  $\mu\text{M}$  o menos, este se definió como (-).

Compuesto I-52: (-)

(Ejemplo de Ensayo 5: Ensayo de inhibición de CYP)

Utilizando microsoma hepático humano agrupado comercialmente disponible, y empleando, como marcadores, O-desetilación con 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación con tolbutamida (CYP2C9), hidroxilación con 4'-mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación con dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación con terfenadina (CYP3A4) como reacciones del metabolismo de sustrato típicas de cinco formas de la enzima CYP principales humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) se evaluó un grado inhibitor de cada una de las cantidades de producción de metabolitos por un compuesto de ensayo.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0,5  $\mu\text{mol/L}$  de etoxiresorufina (CYP1A2), 100  $\mu\text{mol/L}$  de tolbutamida (CYP2C9), 50  $\mu\text{mol/L}$  de S-mefenitoína (CYP2C19), 5  $\mu\text{mol/L}$  de dextrometorfano (CYP2D6), 1  $\mu\text{mol/L}$  de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, microsoma hepático humano agrupado 0,2 mg de proteína/mL; concentración del fármaco de ensayo, 1, 5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$  (cuatro puntos).

Cada cinco tipos de sustratos, microsoma hepático humano y un fármaco de ensayo en 50 mmol/L de tampón Hepes como una disolución de reacción se añadió a una placa de 96 pocillos a la composición tal como se describe anteriormente, NADPH, como un cofactor, se añadió para iniciar las reacciones de metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37°C durante 15 minutos, se añadió una disolución de metanol/acetronitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, resorufina (metabolitos de CYP1A2) en el sobrenadante se cuantificó mediante un contador multietiqueta fluorescente e hidróxido de tolbutamida (metabolito de CYP2C9), mefenitoína 4'-hidróxido (metabolito de CYP2C19), dextrorfano (metabolito de CYP2D6) y terfenadina alcohol (metabolito de CYP3A4) se cuantificaron mediante LC/MS/MS.

La adición de sólo DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco a un sistema de reacción se adoptó como control (100%), la actividad restante (%) se calculó a cada una de las concentraciones de un fármaco de ensayo

añadido como la disolución y la  $Cl_{50}$  se calculó por presunción inversa por un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición.

I-53: cinco tipos > 20  $\mu$ M.

(Ejemplo de Ensayo 6: Ensayo FAT)

5 Cada 20  $\mu$ L de *Salmonella typhimurium* almacenados congelados (cepas TA98 y TA100) se inoculan en 10 mL de medio nutriente líquido (caldo nutritivo Oxoid al 2,5% N° 2), y los cultivos se incuban a 37°C con agitación durante 10 horas. 9 mL de cultivo TA98 se centrifugan (2.000 x g, 10 minutos) para separar medio, y las bacterias se suspenden en 9 mL de tampón Micro F ( $K_2HPO_4$ : 3,5 g/L,  $KH_2PO_4$ : 1 g/L,  $(NH_4)_2SO_4$ : 1 g/L, citrato trisódico dihidrato: 0,25 g/L,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ : 0,1 g/L), y se añade la suspensión a 110 mL de medio Exposición (tampón Micro F que contiene biotina: 8  $\mu$ g/mL, histidina: 0,2  $\mu$ g/mL, glucosa: 8 mg/mL). 3,16 ml de cultivo TA100 se añaden a 120 ml de medio Exposición para preparar la disolución bacteriana de ensayo. 588  $\mu$ L de la solución bacteriana de ensayo (o una disolución mixta de 498  $\mu$ l de la disolución bacteriana de ensayo y 90  $\mu$ L de la mezcla S9 en el caso con el sistema de activación metabólica) se mezclan en cada caso con 12  $\mu$ L de la siguiente disolución: disolución de DMSO de la sustancia de ensayo (ocho niveles de dosis desde la dosis máxima 50  $\mu$ g/mL en una relación doble); DMSO como control negativo; 50  $\mu$ g/mL de disolución de 4-nitroquinolina-1-óxido DMSO como control positivo para TA98 sin sistema de activación metabólica; 0,25  $\mu$ g/mL de disolución de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida DMSO como control positivo para TA100 sin sistema de activación metabólica; 40  $\mu$ g/mL de disolución de 2-aminoantraceno DMSO como control positivo para TA98 con sistema de activación metabólica; o 20  $\mu$ g/mL de disolución de 2-aminoantraceno DMSO como control positivo para TA100 con sistema de activación metabólica. 12  $\mu$ L de la disolución y 588  $\mu$ L de la disolución bacteriana de ensayo (una disolución mixta de 498  $\mu$ l de la disolución bacteriana de ensayo y 90  $\mu$ l de mezcla S9 con condición de activación metabólica) se mezclaron y se incubaron a 37°C con agitación durante 90 minutos. 460  $\mu$ L de la disolución bacteriana expuestos a la sustancia de ensayo se mezclan con 2300  $\mu$ L de medio Indicador (tampón Micro M que contiene biotina: 8  $\mu$ g/mL, histidina: 0,2  $\mu$ g/mL, glucosa: 8 mg/mL, bromo cresol púrpura: 37,5  $\mu$ g/mL), cada 50  $\mu$ L se dispensan en 48 pocillos por dosis en las placas de micropocillos, y se somete a cultivo estacionario a 37°C durante 3 días. Un pocillo que contiene las bacterias, que ha obtenido la capacidad de proliferación por mutación en el gen que codifica el aminoácido (histidina) sintetasa, se cambia el color de púrpura a amarillo debido al cambio de pH. La mutagenicidad se evaluó contando el número de los pocillos de color amarillo entre los 48 pocillos en total por dosis y comparando con el grupo control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa y (+) significa positivo.

30 (Ejemplo de Ensayo 7: Ensayo de solubilidad)

La solubilidad de cada uno de los compuestos se determina bajo condiciones de adición de DMSO al 1%. Una disolución 10 mM del compuesto se prepara con DMSO, y 6  $\mu$ L de la disolución del compuesto se añaden a 594  $\mu$ L de un jugo intestinal artificial (agua y 118 mL de reactivo de NaOH 0,2 mol/L se añaden a 250 mL de reactivo de dihidrógeno-fosfato de potasio 0,2 mol/L para llegar a 1000 mL) con un pH de 6,8. La mezcla se deja en reposo durante 16 horas a 25°C, y la mezcla se filtra en vacío. El filtrado diluye dos veces con metanol/agua = 1/1, y la concentración de compuesto en el filtrado se mide con HPLC o LC/MS/MS por el método de calibración absoluta.

(Ejemplo de Ensayo 8: Ensayo de Estabilidad del Metabolismo)

40 Utilizando microsomas hepáticos humanos agrupados disponibles en el mercado se hace reaccionar un compuesto de ensayo durante un tiempo constante, se calcula una tasa restante mediante la comparación de una muestra que ha reaccionado y una muestra que no ha reaccionado, con ello se evalúa un grado de metabolismo en el hígado.

Se realiza una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/L de NADPH en 0,2 mL de un tampón (50 mmol/L de Tris-HCl pH 7,4, 150 mmol/L de cloruro de potasio, 10 mmol/L de cloruro de magnesio) que contiene 0,5 mg de proteína/ml de microsomas del hígado humanos. Después de la reacción, se añaden 50  $\mu$ L de la disolución de reacción a 100  $\mu$ L de una mezcla de metanol/acetoneitrilo = 1/1 (v/v), se mezcla y se centrifuga a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de ensayo en el sobrenadante se cuantificó mediante LC/MS/MS, y se calcula una cantidad restante del compuesto de ensayo después de la reacción, dejando que una cantidad de compuesto en el tiempo de reacción 0 minutos sea 100%.

I-53: 100%

(Ejemplo de Ensayo 9: Ensayo de hERG)

Con el fin de evaluar el riesgo de la prolongación del intervalo QT en un electrocardiograma, los efectos sobre la corriente K<sup>+</sup> de rectificador retardado (I<sub>Kr</sub>), que desempeña un papel importante en el proceso de repolarización ventricular del compuesto de la presente invención, se estudian utilizando células HEK293 que expresan el canal de gen de éter-a-go humano (hERG).

- 5 Después de que una célula se retiene a un potencial de membrana de -80 mV por el método del pinzamiento zonal de células enteras utilizando un sistema de pinzamiento zonal automatizado (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), I<sub>Kr</sub> inducida por la estimulación de impulsos de despolarización a +40 mV durante 2 segundos y, además, se registra la estimulación de pulsos de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Después de que se estabiliza la corriente generada, la disolución extracelular (NaCl: 1,35 mmol/L, KCl: 5,4 mmol/L, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0,3 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 10
- 2H<sub>2</sub>O: 1,8 mmol/L, MgCl<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O: 1 mmol/L, glucosa: 10 mmol/L, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico): 10 mmol/L, pH = 7,4) en la que el compuesto de ensayo se ha disuelto en una concentración objetivo se aplica a la célula bajo la condición de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir de la I<sub>Kr</sub> de registro, se mide un valor absoluto de la corriente pico de cola basado en el valor de la corriente en el potencial de membrana en reposo utilizando un software de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además,
- 15 se calcula el % de inhibición con relación a la corriente pico de cola antes de la aplicación del compuesto de ensayo, y se compara con el grupo de vehículo aplicado (disolución de dimetilsulfóxido al 0,1%) para evaluar la influencia del compuesto de ensayo sobre I<sub>Kr</sub>.

(Ejemplo 10: Ensayo de Solubilidad en Polvo)

- 20 Las cantidades apropiadas de las sustancias de ensayo se ponen en recipientes apropiados. A los recipientes respectivos se añaden 200 µL de fluido JP-1 (cloruro sódico 2,0 g, ácido clorhídrico 7,0 mL y agua para llegar a 1000 mL), 200 µL de fluido JP-2 (tampón fosfato (pH 6,8) 500 mL y agua 500 mL) y 200 µL de 20 mmol/L de TCA (taurocolato de sodio)/fluido JP-2 (TCA 1,08 g y agua para llegar a 100 mL). En el caso de que el compuesto de ensayo se disuelva después de la adición del fluido de ensayo, se añade polvo a granel según sea apropiado. Los recipientes se sellan y se agitan durante 1 hora a 37°C. Las mezclas se filtran y 100 µL de metanol se añaden a cada uno de los filtrados (100 µL) de modo que los filtrados son doblemente diluidos. La relación de dilución se puede cambiar si es necesario. Las diluciones se observan para burbujas y precipitados, y después los recipientes se sellan y se agitan. La cuantificación se realiza mediante HPLC con un método de calibración absoluta.
- 25

(Ejemplo de Ensayo 11: Ensayos de BA)

- 30 Materiales y métodos para estudios sobre la absorción oral  
 (1) Animal: ratones o ratas  
 (2) Condiciones de cría: a los ratones o las ratas se les permite tomar libremente alimento sólido y agua del grifo esterilizada  
 (3) Dosis y agrupación: administración por vía oral o intravenosa en una dosis predeterminada; la agrupación es como sigue (la dosis depende del compuesto)
- 35 Administración oral: 1 a 30 mg/kg (n = 2 a 3)  
 Administración intravenosa: 0,5 a 10 mg/kg (n = 2 a 3)  
 (4) Preparación de disolución de dosificación: para la administración oral, en un estado de disolución o de suspensión; para la administración intravenosa, en un estado solubilizado  
 (5) Método de Administración: en la administración oral, administrar de manera forzada en el ventrículo con la sonda por vía oral; en la administración intravenosa, administrar desde la vena caudal con una jeringa equipada con aguja
- 40 (6) Elementos de evaluación: se recoge sangre a lo largo del tiempo, y la concentración plasmática de fármaco se mide por LC/MS/MS  
 (7) Análisis estadístico: en relación con la transición de la concentración plasmática, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se calcula mediante el programa de mínimos cuadrados no-lineales WinNonlin (nombre comercial registrado), y se calcula la biodisponibilidad (BA) a partir de los valores de las AUCs del grupo de administración por vía oral y el grupo de administración intravenosa
- 45

Compuesto I-53: 80,4%

- 50 (Ejemplo de Ensayo 12: Estudios de distribución en cerebro)

La administración intravenosa se lleva a cabo en una rata mediante dosificación de 0,5 mg/mL/kg del compuesto. 30 minutos más tarde, toda la sangre se extrae de la vena cava inferior bajo anestesia con isoflurano para la muerte por

## ES 2 590 038 T3

- 5 exanguinación. Entonces, el cerebro se extrae y 20-25% de homogeneizado del mismo se prepara con agua destilada. Por otra parte, la sangre obtenida se utiliza como plasma después de la centrifugación. Después, a la muestra de cerebro se añade el plasma de control en la relación 1:1. A las muestras de plasma se añaden los cerebros control en la relación 1:1. Cada una de las muestras se mide utilizando LC/MS/MS. La relación de área obtenida (un cerebro/plasma) se utiliza para el valor de Kp del cerebro.

### Ejemplo de Formulación 1

Se produce un gránulo que contiene los siguientes ingredientes se produce.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

- 10 El compuesto de la fórmula (I) y la lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan con un mezclador de tipo V. Se añade a la mezcla en polvo una disolución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), esto se amasa, se granula (granulación por extrusión, diámetro de poro de 0,5 a 1 mm) y se seca. El gránulo seco resultante se hace pasar por un tamiz de vibración (malla 12/60) para dar un gránulo.

### Ejemplo de Formulación 2

Se produce un gránulo para el llenado de una cápsula que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

- 15 El compuesto de la fórmula (I) y la lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan, se añade una disolución de HPC-L a la mezcla de polvo, esto se amasa, se granula y se seca. El gránulo seco resultante se ajusta en tamaño y 150 mg del mismo se introducen en una cápsula de gelatina dura N° 4.

### Ejemplo de Formulación 3

- 20 Se produce un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	Celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na.	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

El compuesto de la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan. Estearato de magnesio se mezcla con el polvo mezclado para dar un polvo mixto para la formación de comprimidos. El polvo mezclado presente se comprime directamente para dar un comprimido de 150 mg.

- 25 Ejemplo de Formulación 4

Los siguientes ingredientes se calientan, mezclan y se esterilizan para dar un inyectable.

## ES 2 590 038 T3

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	3 mg
	Tensioactivo no iónico	15 mg
	Agua purificada para inyección	1 ml

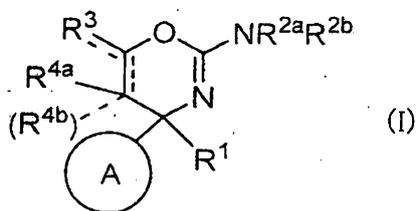
[Aplicabilidad industrial]

El presente compuesto puede ser un medicamento útil como un agente para tratar o prevenir una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide  $\beta$ .

5

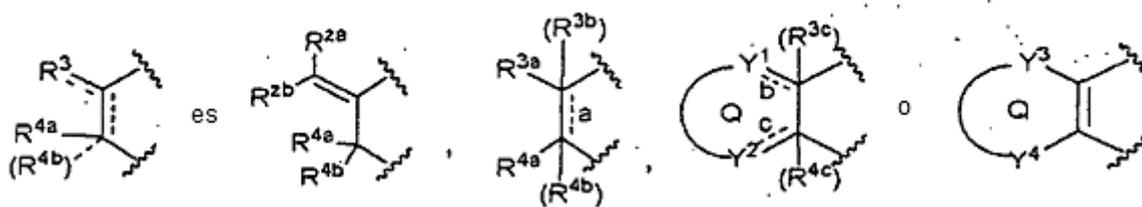
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



en donde

- 5 el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, R<sup>1</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcocarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido,

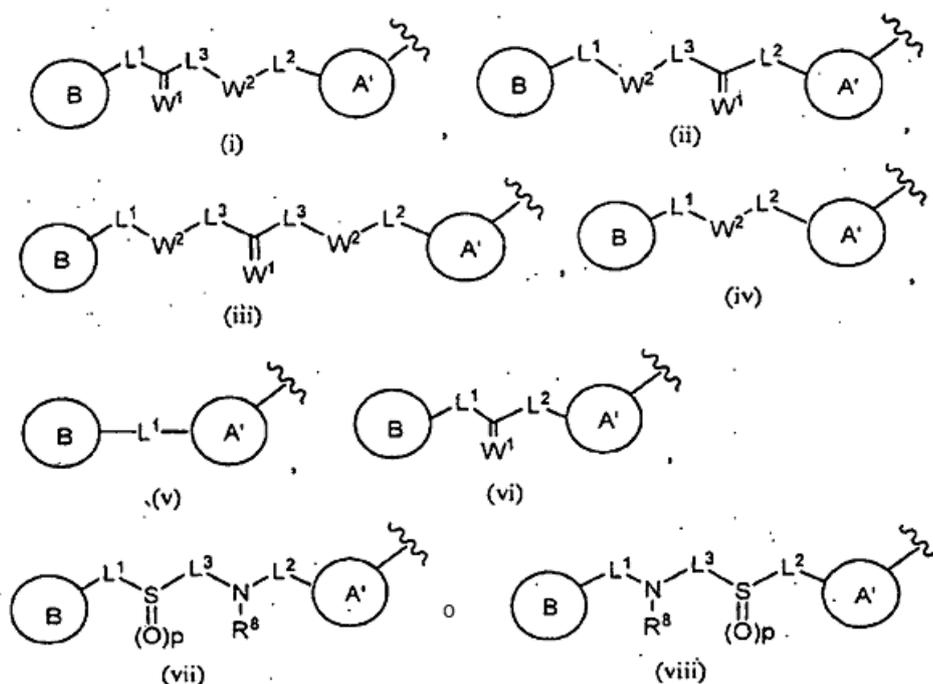


- en la que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido, carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, carbociclilalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterocicliltio sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalcoxi no sustituido o sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo no aromático sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido,
- 15 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido o alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alqueniilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquiniilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alqueniilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquiniilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido, carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, carbociclilalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterocicliltio sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalcoxi sustituido o no



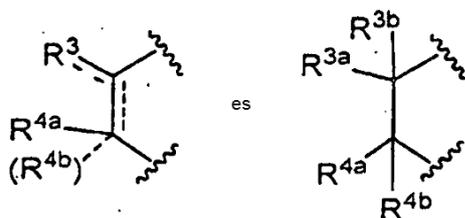
- alcoxialqueniloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
alquiniloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquiniloxi no sustituido;  
alcoxialquiniloxi sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
alquiltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquiltio sustituido;  
5 alqueniltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alqueniltio no sustituido;  
alquiniltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquiniltio no sustituido;  
alquilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
alquenilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
alquinilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
10 aminooxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  y alquilideno, o aminooxi no sustituido;  
acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
alquilsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquilsulfonilo sustituido;  
15 alquilsulfínilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , o alquilsulfínilo no sustituido;  
alquilsulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;  
un grupo carbocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo;  
20 un grupo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo;  
carbociclilalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclilalquilo no sustituido;  
heterociclilalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclilalquilo no sustituido;  
25 carbocicliloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliloxi no sustituido;  
heterocicliloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliloxi no sustituido;  
30 carbociclilalcoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclilalcoxi no sustituido;  
heterociclilalcoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclilalcoxi no sustituido;  
carbociclilalcoxycarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclilalcoxycarbonilo no sustituido;  
35 heterociclilalcoxycarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclilalcoxycarbonilo no sustituido;  
carbocicilitio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicilitio no sustituido;  
40 heterocicilitio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicilitio no sustituido;  
carbocicililamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicililamino no sustituido;  
heterocicililamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicililamino no sustituido;  
45 carbocicililalquilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo o carbocicililalquilamino no sustituido;  
heterocicililalquilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicililalquilamino no sustituido;  
50 carbocicililsulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicililsulfamoilo no sustituido;  
heterocicililsulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicililsulfamoilo no sustituido;  
carbocicililsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicililsulfonilo no sustituido;  
55 heterocicililsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicililsulfonilo no sustituido;  
carbocicililcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicililcarbamoilo no sustituido;  
60 heterocicililcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicililcarbamoilo no sustituido;

- 5 carbociclilalquilcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbociclilalquilcarbamoilo no sustituido;  
 heterociclilalquilcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterociclilalquilcarbamoilo no sustituido;  
 5 carbocicliloxicarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o carbocicliloxicarbonilo no sustituido;  
 heterocicliloxicarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , azida, alquilo y haloalquilo, o heterocicliloxicarbonilo no sustituido;  
 10 alquilendioxi sustituido con halógeno, o alquilendioxi no sustituido;  
 oxo; y  
 azida; y  
 el anillo A puede ser uno de los siguientes:

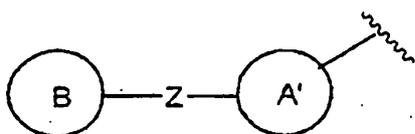


- 15 en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido, en donde los sustituyentes se han definido anteriormente,  
 $L^1$ ,  $L^2$  y  $L^3$  son, cada uno independientemente, un enlace, alquilenilo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquenileno sustituido o no sustituido,  $W^1$  es =O, =S o =NR<sup>9</sup>,  
 $W^2$  es O, S o N(R<sup>8</sup>),  
 20 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,  
 R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,  
 25 cuando el anillo A es (i), entonces el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$ , o el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de nitrógeno de  $W^2$  pueden estar conectados con alquilenilo sustituido o no sustituido para formar un anillo,  
 cuando el anillo A es (ii), entonces el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$ , o el átomo de nitrógeno de  $W^2$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$  pueden estar conectados con alquilenilo sustituido o no sustituido para formar un anillo,  
 30 cuando el anillo A es (iii), entonces dos átomos de nitrógeno de  $W^2$  pueden estar conectados con alquilenilo sustituido o no sustituido para formar un anillo,  
 cuando el anillo A es (vi), entonces el átomo de carbono constituyente de  $L^1$  y el átomo de carbono constituyente de  $L^2$  pueden estar conectados por alquilenilo sustituido o no sustituido para formar un anillo,  
 p es 1 o 2, y  
 35 cuando están presentes múltiples  $L^3$ , múltiples  $W^2$  o múltiples R<sup>9</sup>, cada uno de ellos puede ser independientemente diferente;

- los sustituyentes de "alquilo sustituido o no sustituido", "alcoxi sustituido o no sustituido", "alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido", "alquiltio sustituido o no sustituido", "alquilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquilsulfino sustituido o no sustituido", "alquenilo sustituido o no sustituido", "alqueniloxi sustituido o no sustituido", "alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido", "alqueniltio sustituido o no sustituido", "alquensulfino sustituido o no sustituido", "alquensulfonilo sustituido o no sustituido", "alquinilo sustituido o no sustituido", "alquiniloxi sustituido o no sustituido", "alquiniltio sustituido o no sustituido", "alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido", "alquinsulfino sustituido o no sustituido", "alquinsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquilenilo sustituido o no sustituido" y "alquinilenilo sustituido o no sustituido" son, si están presentes, uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- los sustituyentes de "acilo sustituido o no sustituido" y "aciloxi sustituido o no sustituido" son, si están presentes, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , y las porciones del anillo de carbocíclico y heterocíclico pueden estar sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, un grupo sustituyente  $\alpha$ , y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- el sustituyente de "amino sustituido o no sustituido", "carbamoilo sustituido o no sustituido", "tiocarbamoilo sustituido o no sustituido" y "sulfamoilo sustituido o no sustituido" son, si están presentes, uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico;
- los sustituyentes del "grupo carbocíclico sustituido o no sustituido", "carbocícliciltio sustituido o no sustituido", "carbocícliciloxycarbonilo sustituido o no sustituido", "carbocícliciloxi sustituido o no sustituido", "carbocíclicilsulfino sustituido o no sustituido", "carbocíclicilsulfonilo sustituido o no sustituido", "heterocíclico sustituido o no sustituido", "heterocícliciloxi sustituido o no sustituido", "heterocícliciltio sustituido o no sustituido", "heterocícliciloxycarbonilo sustituido o no sustituido", "heterocíclicilsulfino sustituido o no sustituido", "heterocíclicilsulfonilo sustituido o sustituido" en otro que no sea el anillo A, el anillo A' y el anillo B son, si están presentes, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ , alquilo no sustituido, y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;
- excluyendo
- (a) los compuestos en donde



y el anillo A es



- en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 $Z$  es  $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}$ ,  
 $L^{1'}$  y  $L^{2'}$  son, cada uno independientemente, un enlace;
- alquilenilo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiiimino, alcoxiiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi;
- alquilenilo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiiimino, alcoxiiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino,

alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; o

alquinileno sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiiimino, alcoxiiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

(b) los compuestos seleccionados de

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fluoro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido tieno[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-fenil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-dicloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-etil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-metoxi-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico,

[3-((S)-2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-4-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-cloro-5-fluoro-piridina-2-carboxílico,

(S)-4-etil-4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-amina,

(4-metil-4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo,

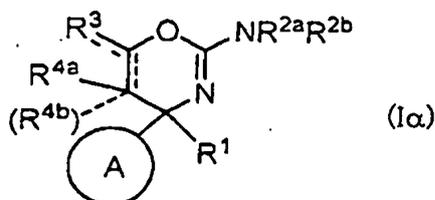
(4-etil-4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo,

(4-(5-amino-2-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo,

(4-(5-amino-2-fluorofenil)-4-etil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo,  
 (S)-N-(4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)benzamida,  
 (S)-4-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-amina y  
 (S)-4-(5-amino-2-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-amina, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula (I $\alpha$ ):

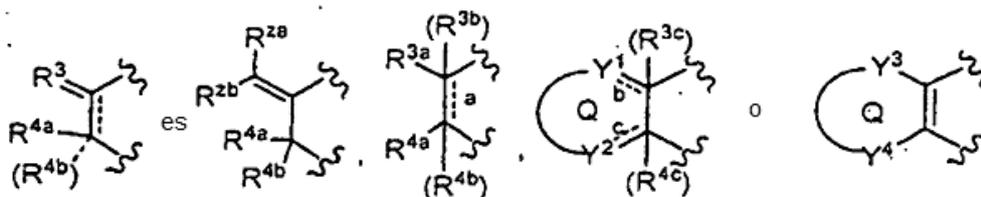


en donde

el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, R²ᵃ y R²ᵇ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido,

10

15



en la que R²ᵃ y R²ᵇ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido o heterocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, o R²ᵃ y R²ᵇ, junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

20

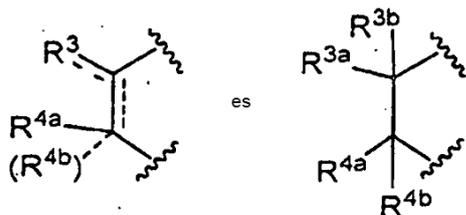
25

R³ᵃ, R³ᵇ, R³ᶜ, R⁴ᵃ, R⁴ᵇ y R⁴ᶜ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido, heterocicililoxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, o R³ᵃ y R³ᵇ, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

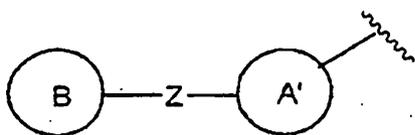
35

40

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 el anillo Q es un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 una línea discontinua a, una línea discontinua b y una línea discontinua c significan, cada una independientemente,  
 5 la presencia o ausencia de un enlace,  
 cuando una línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{3b}$  y  $R^{4b}$  están ausentes,  
 cuando la línea discontinua b significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{3c}$  está ausente,  
 cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces  $R^{4c}$  está ausente,  
 10  $Y^1$  e  $Y^2$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-N=$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,  
 $Y^3$  e  $Y^4$  son, cada uno independientemente,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  u  $-O-$ ,  
 $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno  
 sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o  
 no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no  
 15 sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano,  
 nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido,  
 alquinoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido,  
 tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido,  
 alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no  
 20 sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico  
 sustituido o no sustituido, carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbocicliltio sustituido o no sustituido,  
 carbocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfonilo  
 sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido,  
 heterocicliltio sustituido o no sustituido, heterocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterociclilsulfinilo  
 sustituido o no sustituido o heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, y  
 25  $R^7$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino  
 sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido  
 o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo  
 sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxycarbonilo sustituido o no  
 sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido  
 30 o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo  
 sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo  
 sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido,  
 carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbociclilsulfinilo sustituido  
 o no sustituido, carbociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,  
 heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterocicliloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterociclilsulfinilo  
 sustituido o no sustituido o heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, excluyendo.  
 35 (a) los compuestos en donde



y el anillo A es

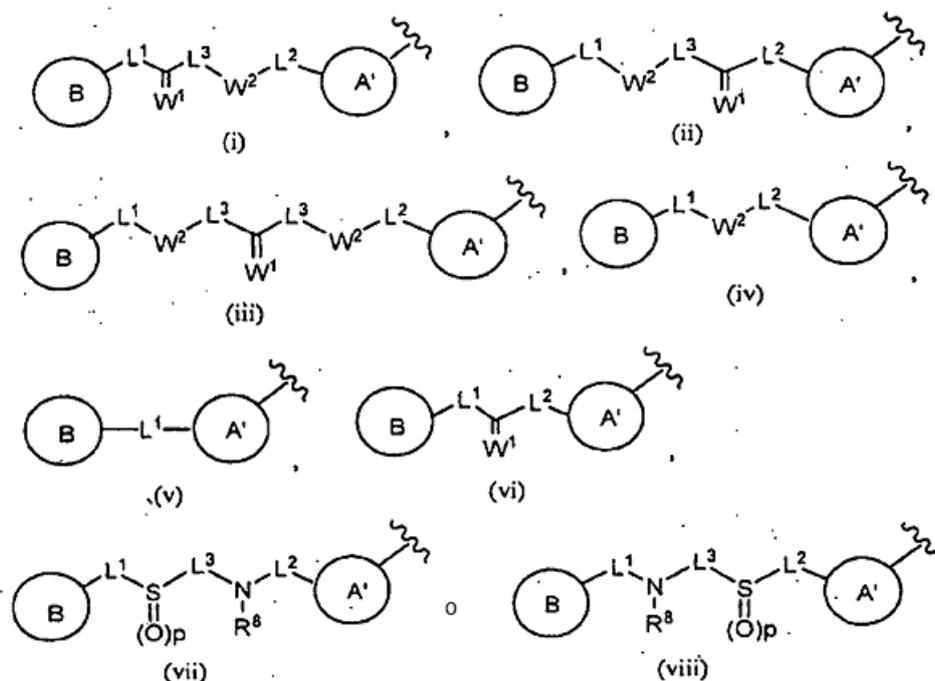


en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 Z es  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinileno sustituido o no sustituido; y  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, y

5 (b) los compuestos enumerados en (b) en la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo A es



10 en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido,

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> son, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinileno sustituido o no sustituido,

W<sup>1</sup> es =O, =S o =NR<sup>9</sup>,

W<sup>2</sup> es O, S o N(R<sup>8</sup>),

15 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

20 cuando el anillo A es (i), entonces el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup>, o el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de nitrógeno de W<sup>2</sup> pueden estar conectados con alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

cuando el anillo A es (ii), entonces el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup>, o el átomo de nitrógeno de W<sup>2</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup> pueden estar conectados con alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

25 cuando el anillo A es (iii), entonces dos átomos de nitrógeno de W<sup>2</sup> pueden estar conectados con alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

cuando el anillo A es (vi), entonces el átomo de carbono constituyente de L<sup>1</sup> y el átomo de carbono constituyente de L<sup>2</sup> pueden estar conectados por alquileo sustituido o no sustituido para formar un anillo,

p es 1 o 2, y

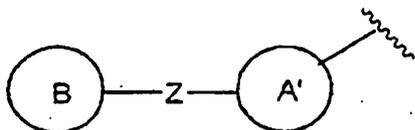
30 cuando están presentes múltiples L<sup>3</sup>, múltiples W<sup>2</sup> o múltiples R<sup>9</sup>, cada uno de ellos puede ser independientemente diferente,

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^1$  es alquilo sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anillo A es un heterociclo sustituido o no sustituido.

5 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anillo A es



en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

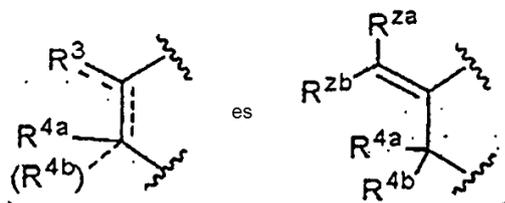
Z es  $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ ,  $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$  o  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ,

10  $L^1$  y  $L^2$  son, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, o alquinileno sustituido o no sustituido,

$R^8$  es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

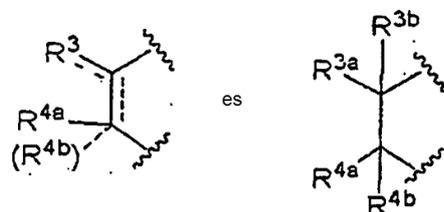
15 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el anillo A' es un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es cloro.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde



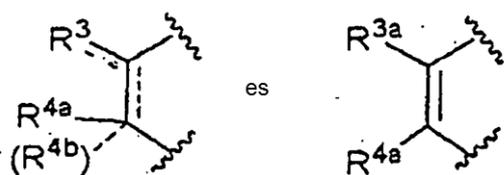
20  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o no sustituido, y  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde



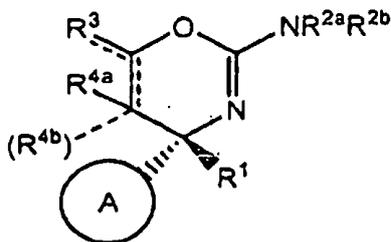
25 en la que  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son los mismos como se define en la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

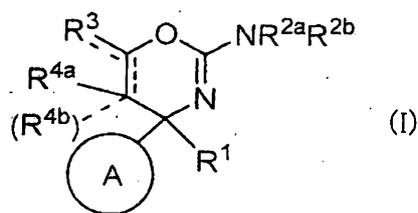


en la que  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  son los mismos como se define en la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 5 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde -Z- es  $-C(=O)N(R^8)-$ , su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde el anillo A' es benceno sustituido o no sustituido, y el anillo B es piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida o pirazina sustituida o no sustituida, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 10 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 11 y 12, en donde  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son ambos hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 13, en donde  $R^1$  es alquilo C1 a C3 no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son ambos hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 15 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como un ingrediente activo.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la composición tiene actividad inhibidora de BACE1.
- 20 18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para uso en un método para inhibir la actividad de BACE1.
19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en donde la fórmula está representada por:



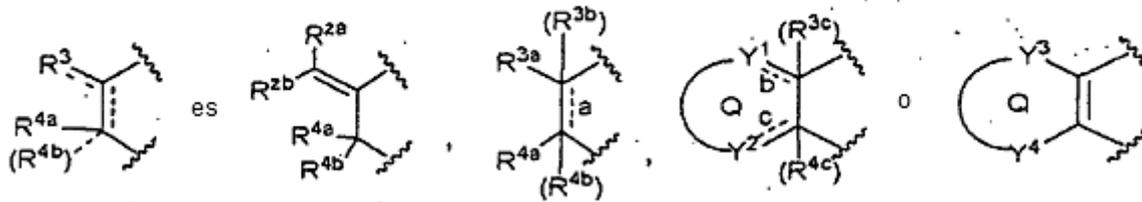
20. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

5  $R^1$  es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcocarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido,



10

en la que  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido, carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, carbociclilalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalcoxi o sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo no aromático sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido,

15

20

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido o alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbocicliloxi sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido, carbociclilalquilo sustituido o no sustituido, carbociclilalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalcoxi sustituido o no sustituido, heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterociclilsulfinilo sustituido o no sustituido o heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido,

25

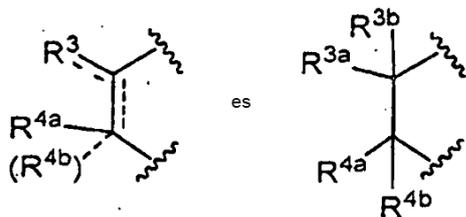
30

35

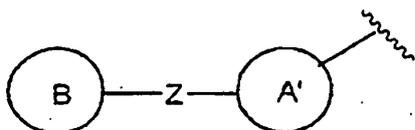
40

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

el anillo Q es un carbociclo sustituido o no sustituido, o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 la línea discontinua a, la línea discontinua b y la línea discontinua c significa cada una de forma independiente la  
 presencia o ausencia de un enlace,  
 cuando una línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces R<sup>3b</sup> y R<sup>4b</sup> están ausentes,  
 5 cuando la línea discontinua b significa la presencia de un enlace, entonces R<sup>3c</sup> está ausente  
 cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces R<sup>4c</sup> está ausente,  
 Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -N(R<sup>7</sup>)-, -N=, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- u -O-,  
 Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son, cada uno independientemente, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- u -O-,  
 10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno  
 sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoxi sustituido  
 o no sustituido, alquinoxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no  
 sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano,  
 nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido,  
 15 alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o  
 no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido  
 o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo  
 sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido,  
 carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililalquilo sustituido o no  
 sustituido, carbocicililalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido,  
 20 carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico  
 sustituido o no sustituido, heterocicililalquilo sustituido o no sustituido, heterocicililalcoxi sustituido o no sustituido,  
 heterocicililalquilo sustituido o no sustituido, heterocicililalcoxi sustituido o no sustituido, heterocicililoxycarbonilo  
 sustituido o no sustituido, heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido y  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino  
 25 sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenoxi sustituido o no sustituido, alquinoxi sustituido  
 o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo  
 sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxycarbonilo sustituido o no  
 sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido  
 o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo  
 30 sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo  
 sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido,  
 carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililalquilo sustituido o no  
 sustituido, carbocicililalcoxi sustituido o no sustituido, carbocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido,  
 carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico  
 35 sustituido o no sustituido, heterocicililalquilo sustituido o no sustituido, heterocicililalcoxi sustituido o no sustituido,  
 heterocicililalquilo sustituido o no sustituido, heterocicililalcoxi sustituido o no sustituido, heterocicililoxycarbonilo  
 sustituido o no sustituido, heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido o heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido,  
 los sustituyentes de  
 "carbociclo sustituido" y "heterociclo sustituido o no sustituido" en el anillo A, el anillo A' y el anillo B  
 40 "alquilo sustituido o no sustituido", "alcoxi sustituido o no sustituido", "alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido",  
 "alquiltio sustituido o no sustituido", "alquilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquilsulfonilo sustituido o no  
 sustituido", "alqueno sustituido o no sustituido", "alquenoxi sustituido o no sustituido", "alquenoiloxycarbonilo  
 sustituido o no sustituido", "alquenoiltio sustituido o no sustituido", "alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido",  
 "alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquino sustituido o no sustituido", "alquinoxi sustituido o no  
 45 sustituido", "alquenoiltio sustituido o no sustituido", "alquenoiloxycarbonilo sustituido o no sustituido", "alquenoilsulfonilo  
 sustituido o no sustituido", "alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alqueno sustituido o no sustituido",  
 "alquenoileno sustituido o no sustituido", "alquinoileno sustituido o no sustituido", "acilo sustituido o no sustituido",  
 "aciloxi sustituido o no sustituido", "amino sustituido o no sustituido", "carbamoilo sustituido o no sustituido",  
 "tiocarbamoilo sustituido o no sustituido", "sulfamoilo sustituido o no sustituido", los sustituyentes de "grupo  
 50 carbocíclico sustituido o no sustituido", "carbocicililtio sustituido o no sustituido", "carbocicililoxycarbonilo sustituido o  
 no sustituido", "carbocicililoxi sustituido o no sustituido", "carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido",  
 "carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido", "heterocicililo sustituido o no sustituido", "heterocicililoxi sustituido o no  
 sustituido", "heterocicililtio sustituido o no sustituido", "heterocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido",  
 "heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido" y "heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido"  
 55 en otro que no sea el anillo A, el anillo A' y el anillo B son, si están presentes, los mismos como se definen en la  
 reivindicación 1,  
 excluyendo  
 los compuestos en donde

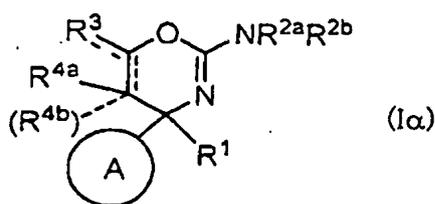


y el anillo A es



- 5 en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 Z es  $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}$ ,  
 L<sup>1'</sup> y L<sup>2'</sup> son, cada uno independientemente, un enlace;  
 alquilenos sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino,  
 10 hidroxiiimino, alcoxiiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi;  
 15 alquilenos sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiiimino, alcoxiiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; o  
 20 alquilenos sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente es uno o más seleccionados de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, acilamino, alquilamino, imino, hidroxiiimino, alcoxiiimino, alquiltio, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilalquilamino, alquilsulfonilimino, alquilsulfinilamino, alquilsulfinilalquilamino, alquilsulfinilimino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; y  
 25 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,  
 su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para uso en el tratamiento y/o prevención de la demencia del tipo de Alzheimer, síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedad de priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), deterioro cognitivo leve (MCI), tipo holandés de la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con la enfermedad de  
 35 Alzheimer y el tipo vascular, demencia con la enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con corticotropina degeneración basal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, o la angiopatía amiloide.

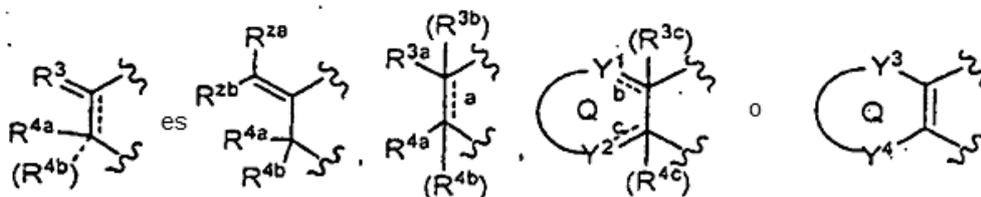
21. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 20, representado por la fórmula (Iα):



en donde

el anillo A es un carbociclo sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

R<sup>1</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido o carbamoilo sustituido o no sustituido,



en la que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicililoxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido o heterocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido, o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, carbociciloxi sustituido o no sustituido, carbocicililtio sustituido o no sustituido, carbocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicililsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicililoxi sustituido o no sustituido, heterocicililtio sustituido o no sustituido, heterocicililoxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicililsulfinilo sustituido o no sustituido o heterocicililsulfonilo sustituido o no sustituido,

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

el anillo Q es un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

una línea discontinua a, una línea discontinua b y una línea discontinua c significan, cada una independientemente, la presencia o ausencia de un enlace,

cuando una línea discontinua a significa la presencia de un enlace, entonces R<sup>3b</sup> y R<sup>4b</sup> están ausentes,

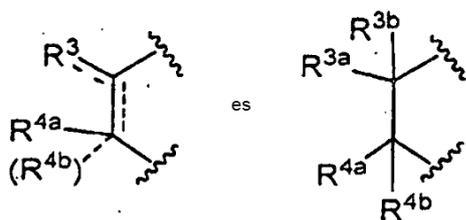
cuando la línea discontinua b significa la presencia de un enlace, entonces R<sup>3c</sup> está ausente,

cuando la línea discontinua c significa la presencia de un enlace, entonces R<sup>4c</sup> está ausente,

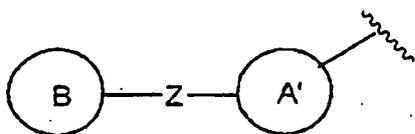
Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -N(R<sup>7</sup>)-, -N=, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- u -O-,

Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son, cada uno independientemente, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- u -O-,  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno  
 sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no  
 sustituido, alquinoxido sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no  
 5 sustituido, alquinitio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano,  
 nitro, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido,  
 alquinoxycarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido,  
 tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido,  
 10 alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no  
 sustituido, alquinoxilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoxilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico  
 sustituido o no sustituido, carbocicloxido sustituido o no sustituido, carbociclitio sustituido o no sustituido,  
 carbocicloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfonilo  
 sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloxido sustituido o no sustituido,  
 15 heterociclitio sustituido o no sustituido, heterocicloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo  
 sustituido o no sustituido o heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, y  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino  
 sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinoxido sustituido  
 o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo  
 20 sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoxycarbonilo sustituido o no  
 sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido  
 o no sustituido, alquinoxilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoxilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoxilsulfonilo  
 sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido,  
 carbocicloxido sustituido o no sustituido, carbocicloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbocicilsulfinilo sustituido  
 25 o no sustituido, carbocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido,  
 heterocicloxido sustituido o no sustituido, heterocicloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfinilo  
 sustituido o no sustituido o heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, excluyendo.

(a) los compuestos en donde



30 y el anillo A es



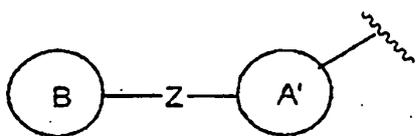
en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

Z es -L<sup>1</sup>-N(R<sup>8</sup>)-L<sup>2</sup>-,

35 L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son, cada uno independientemente, un enlace, alqueno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido o alquinoxileno sustituido o no sustituido; y

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40 22. El compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 20 ó 21, en el que el anillo A es



en el que el anillo A' y el anillo B son, cada uno independientemente, un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido,

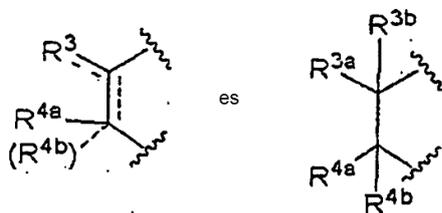
Z es  $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ ,  $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$  o  $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ,

5  $L^1$  y  $L^2$  son, cada uno independientemente, un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, o alquinileno sustituido o no sustituido,

$R^8$  es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido,

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10 23.. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde



su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

24. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde el uso es e3l tratamiento y/o la prevención de demencia del tipo Alzheimer.

15

25. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en donde la fórmula está representado por:

