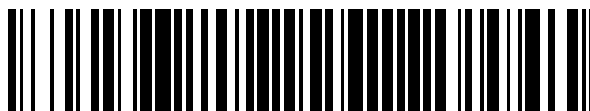


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 167**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/5365** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01)  
**A61K 31/542** (2006.01)  
**A61K 31/429** (2006.01)  
**A61P 9/06** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2013 PCT/EP2013/051996**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13113860**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2013 E 13702225 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2809669**

54 Título: **Pirroldicarboxamidas condensadas y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**03.02.2012 EP 12305129**

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

**10.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIALY, LAURENT;  
LORENZ, KATRIN;  
WIRTH, KLAUS;  
STEINMEYER, KLAUS y  
HESSLER, GERHARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

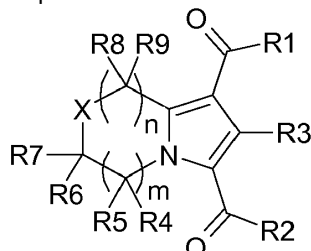
ES 2 623 167 T3

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

Pirroldicarboxamidas condensadas y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a pirroldicarboxamidas condensadas de la fórmula I,



I

en la que R1 a R9, X, m y n son como se definen posteriormente. Los compuestos de la fórmula I son inhibidores el canal de potasio sensible a ácidos TASK-1 y son adecuados para el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal TASK-1 tales como arritmias, en particular arritmias auriculares como fibrilación auricular y aleteo auricular, y trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios relacionados con el sueño como apnea del sueño, por ejemplo.

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

Una familia que es de particular interés entre los canales  $K_{2P}$  es la de los canales TASK (tándem de dominios P en un canal de  $K^+$  débilmente rectificador interiormente – canales de  $K^+$  sensibles a los ácidos relacionados con (TWIK)), que incluyen el subtipo TASK-1, TASK-3 y TASK-5 (Bayliss D.A. y cols., Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact, Trends in Pharmacological Sciences 2008, 29, 566-575). Otros términos usados en la bibliografía para los genes subyacentes son KCNK3 o K2P3.1 (TASK-1), KCNK9 o K2P9.1 (TASK-3) y KCNK15 o K2P15.1 (TASK-5). La mayor homología dentro de esta familia es poseída por los canales TASK-1 y TASK-3 con una identidad de aminoácidos de más de 50%. La dimerización de canales  $K_{2P}$  forma canales de potasio funcionales con un total de cuatro unidades de poro. Las corrientes que fluyen a través se estos canales se denominan en la bibliografía corriente  $IK_{so}$ . Además de una homodimerización de, por ejemplo, dos proteínas TASK-1 o dos TASK-3, también es posible en este contexto la heterodimerización de TASK-1 y TASK-3 (Berg A.P. y cols., Motoneurons express Heteromeric TWIK-related acid-sensitive  $K^+$  (TASK) Channels containing TASK-1 (KCNK3) and TASK-3 (KCNK9) subunits, J. Neuroscience 2004, 24, 6693-6702).

Los canales TASK son notables en particular por su dependencia muy fuerte del pH extracelular en el intervalo fisiológico (alrededor de 6,5-7,5). Los canales son inhibidos a pH ácido y activados a pH alcalino. Debido a esta dependencia del pH, la función fisiológica de un sensor que traduce pequeños cambios en el pH extracelular en señales celulares correspondiente se atribuye a los canales TASK (Duprat F. y cols., TASK, a human background  $K^+$  channel to sense external pH variations near physiological pH, EMBO J. 1997, 16, 5464-5471; Patel A.J. y cols., Properties and modulation of mammalian 2P domain  $K^+$  channels, Trends Neurosciences 2001, 24, 339-346).

Los ratones con inactivación de TASK-1 muestran un fenotipo ligero y generalmente parecen tener buena salud y muestran un comportamiento normal de cría (Aller M.I. y cols., Modifying the Subunit Composition of TASK Channels Alters the Modulation of a Leak Conductance in Cerebellar Granule Neurons, J. Neuroscience 2005, 25, 11455-11467).

TASK-1 se expresa en el cerebro y también en los ganglios espinales y algunos tejidos periféricos, por ejemplo páncreas, placenta, útero, pulmón, corazón, riñón, intestino delgado y estómago. Además, TASK-1 se ha detectado en células quimiosensibles de la corriente cerebral y de los cuerpos carótidos, y también las neuronas motrices del nervio hipogloso (Medhurst A.D. y cols., Distribution analysis of human two pore domain potassium channels in tissues of the central nervous system and periphery, Mol. Brain Res. 2001, 86, 101-114).

Se han detectado corrientes eléctricas que son provocadas por canales de potasio TASK-1 en neuronas motrices del nervio hipogloso, un nervio craneal motor que posee la función más importante para el mantenimiento y la patencia de las vías respiratorias superiores, la masticación, el tragado, la fonación y el habla, y el locus cerúleo. Por otra parte, se han encontrado canales de potasio TASK-1 en otras motoneuronas craneales y espinales (Lazarenko R.M.

y cols., Motoneuronal TASK Channels Contribute to Immobilizing Effects of Inhalational General Anesthetics, *J. Neuroscience* 2010, 30, 7691-7704). Se ha encontrado que los canales TASK-1 están implicados en la regulación respiratoria en neuronas respiratorias del tronco encefálico, en los cuerpos carótidos y en neuronas motrices del nervio hipogloso, y también en células neuroepiteliales del pulmón. En el caso de una respiración inadecuada (hipoxia, dificultad respiratoria) y en el caso de estrés físico, bien a través de un aumento en la concentración de dióxido de carbono y la acidosis resultante o bien a través de metabolitos ácidos, hay una disminución del pH y de ahí un bloqueo de los canales TASK-1 dependientes del pH. Esto despolariza las células, lo que conduce a la activación de las neuronas implicadas en la regulación respiratoria (Buckler K.J. y cols., An oxygen-, acid- and anesthetic-sensitive TASK-like background potassium channel in rat arterial chemoreceptor cells, *J. Physiol.* 2000, 525.1, 135-142; Bayliss D.A. y cols., TASK-1 is a highly modulated pH-sensitive 'leak' K<sup>+</sup> channel expressed in brainstem respiratory neurons, *Respiration Physiology* 2001, 129, 159-174).

Un incremento en la actividad de neuronas quimiosensibles junto con una activación de las neuronas motrices del nervio hipogloso a través del bloqueo del canal TASK-1 puede estimular la respiración y simultáneamente estabilizar las vías respiratorias superiores para protegerlas del colapso y la oclusión. Por otra parte, se pueden inhibir los ronquidos al estabilizar las vías respiratorias superiores a través de un incremento en la actividad de los músculos faríngeos. Por lo tanto, el bloqueo de los canales iónicos TASK-1 es útil en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo de la apnea del sueño (documento WO 2007/124849).

La activación de las neuronas motrices del nervio hipogloso y otras motoneuronas craneales a través del bloqueo del canal TASK-1 también puede mejorar el tragado, y por lo tanto es útil para el tratamiento de la disfagia y la masticación alterada, la función de los músculos del habla y faciales en enfermedades en las que estas funciones están deterioradas, que es el caso en muchas enfermedades neurodegenerativas, neuromusculares y musculares diferentes, la demencia y en la tercera edad. Igualmente, en las enfermedades mencionadas, el bloqueo del canal TASK-1 en motoneuronas espinales puede mejorar la función motriz periférica de las extremidades, por ejemplo en el caso de la paresia, y el tronco, reduciendo el grado de la incapacidad motriz.

En células granulosas cultivadas del cerebelo, se ha mostrado que la inactivación genética de canales TASK lleva a cabo una acción neuroprotectora (Lauritzen I. y cols., K<sup>+</sup>-dependent cerebellar granule neuron apoptosis - Role of Task leak K<sup>+</sup> channels, *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 32068-32076). También se ha mostrado que los canales TASK-1 son responsables de la muerte celular programada (apoptosis) en células granulosas, y que la muerte celular se puede evitar al bloquear el TASK-3. Así, los inhibidores específicos de canales TASK-1 y/o TASK-3 son útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (Patel A.J. y cols., The 2P-domain K<sup>+</sup> channels: role in apoptosis and tumorigenesis, *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* 2004, 448, 261-273).

El TASK-1 se ha identificado como conductancia de potasio en linfocitos T que influyen críticamente en la función efectora de células T, y se ha identificado como una posible diana molecular para la inmunomodulación en trastornos autoinmunitarios mediados por células T (Meuth S.G. y cols., TWIK-related Acid-sensitive K<sup>+</sup> Channel 1 (TASK1) and TASK3 Critically Influence T Lymphocyte Effector Functions, *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 14559-14570). Se ha indicado que TASK-1 es pertinente para establecer el potencial membranario en reposo y equilibrar la excitabilidad neuronal que se expresa en células T y neuronas, y es un modulador clave de la inmunidad por células T y la neurodegeneración en la inflamación autoinmunitaria del sistema nervioso central. Después de la inducción de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, un modelo experimental que imita la esclerosis múltiple, los ratones TASK-1(-/-) mostraban una reducción significativa en la gravedad clínica y una reducción notable en la degeneración axial en comparación con controles silvestres. Las células T procedentes de ratones TASK-1(-/-) exhibían un deterioro de la proliferación de células T y la producción de citocinas, mientras que el repertorio inmunitario es por lo demás normal. Además de estos efectos sobre respuestas sistémicas de células T, TASK-1 exhibe un efecto neuroprotector independiente que se demostraba usando tanto un modelo de rodajas de cerebro exactamente preparadas cocultivadas con células T activadas como experimentos de cultivo in vitro con nervios ópticos aislados. El bloqueo preventivo de TASK-1 mejoraba significativamente la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental después de la inmunización y reducía significativamente la gravedad de la enfermedad y era capaz de disminuir la pérdida progresiva de volumen parenquimal cerebral según se determina por diagnóstico por imagen de resonancia magnética. Así, los bloqueantes de TASK-1 son útiles para la terapia de trastornos inflamatorios y degenerativos del sistema nervioso central (Bittner S. y cols., TASK1 modulates inflammation and neurodegeneration in autoimmune inflammation of the central nervous system, *Brain: a journal of neurology* 2009, 132, 2501-2516).

TASK-1, un miembro de la familia de canales de potasio de dominio de dos poros (K<sub>2P</sub>), ha emergido recientemente como una diana para el tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. Los canales de potasio de dos poros (K<sub>2P</sub>) median en las corrientes de potasio de fondo, estabilizando el potencial membranario en reposo y acelerando la repolarización del potencial de acción. En el corazón, se ha mostrado que los canales TASK-1 representan un papel en la repolarización cardíaca (Donner B.C. y cols., Functional role of TASK-1 in the heart: studies in TASK-1-deficient mice show prolonged cardiac repolarization and reduced heart rate variability, *Basic Res. Cardiol.* 2011, 106, 75-87; Putzke C. y cols., The acid-sensitive potassium channel TASK-1 in rat cardiac muscle, *Cardiovascular Research* 2007, 75, 59-68).

La fibrilación auricular (AF) y el aleteo auricular son trastornos del ritmo cardíaco muy comunes que provocan morbilidad sustancial y contribuyen a la mortalidad (Wakili R. y cols., Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation, *J. Clin. Invest.* 2011, 121, 2955-2968). Los enfoques terapéuticos disponibles actualmente tienen importantes limitaciones, incluyendo una eficacia limitada y efectos secundarios potencialmente graves tales como inducción de arritmia ventricular maligna o efectos inotrópicos negativos. La presencia de AF se incrementa con la edad y conduce frecuentemente a secuelas letales tales como apoplejía. Los antiarrítmicos de la clase I y III que se usan en la actualidad reducen el grado de reparación de AF pero se usan solo hasta un punto limitado debido a sus efectos secundarios proarrítmicos potenciales y eficacia limitada. La creciente incidencia de AF pone de relieve la importancia de identificar tratamientos apropiados, particularmente fármacos, que sean seguros, eficaces y estén asociados con resultados clínicos mejorados.

Se ha encontrado que en la fibrilación auricular y el aleteo auricular, los mecanismos de reentrada representan un papel importante en la inducción y el mantenimiento de la arritmia. Tales reentradas u ondas se producen cuando el tejido cardíaco tiene una baja velocidad de conducción y, al mismo tiempo, cortos períodos refractarios. Incrementar el período refractario miocárdico es un mecanismo reconocido para terminar las arritmias o para prevenir que se desarrollen (Colatsky T.J. y cols., Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action, *Drug Dev. Res.* 1990, 19, 129-140). La duración del potencial de acción está esencialmente determinada por el grado de corrientes de  $K^+$  repolarizantes que fluyen al exterior de las células a través de diversos canales de  $K^+$ . TASK-1 constituye una de esas corrientes de potasio repolarizantes. Su inhibición prolonga el potencial de acción y de ese modo la refractoriedad.

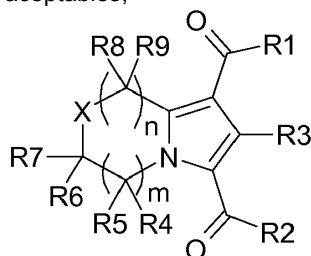
La mayoría de los antiarrítmicos de clase III, por ejemplo dofetilida, E4031 y d-sotalol, bloquean predominantemente o exclusivamente el canal de potasio  $I_{Kr}$  que se activa rápidamente que se puede detectar tanto en células del ventrículo humano como en la aurícula. Ha surgido que estos compuestos tienen un incremento del riesgo proarrítmico con gastos cardíacos que son bajos o normales, y se han observado en particular arritmias denominadas taquicardia ventricular en entorchado (Roden D.M., Current status of class III antiarrhythmic drug therapy, *Am. J. Cardiol.* 1993, 72, 44B-49B). Aparte de este riesgo proarrítmico, se ha encontrado que el efecto terapéutico de los bloqueantes de  $I_{Kr}$  disminuyen bajo las condiciones de taquicardia (remodelación auricular taquicárdica eléctrica).

Se ha mostrado que la expresión de TASK-1 en el corazón humano está restringida a la aurícula sin expresión o con muy poca expresión en los ventrículos. Una ventaja adicional es que la expresión de TASK-1 no se disminuye sino que incluso se incrementa ligeramente en pacientes con fibrilación auricular en comparación con pacientes ritmo sinusal. En contraste, se ha presentado una disminución de la expresión de otros canales de  $K^+$  auriculares en pacientes con fibrilación auricular en comparación con pacientes con ritmo sinusal (Dobrev D. y cols., Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation, *Basic Res. Cardiol.* 2003, 98, 137-148; Brundel B.J.J.M. y cols., Alterations in Potassium Channel Gene Expression in Atria of Patients With Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation: Differential Regulation of Protein and mRNA Levels for  $K^+$  Channels, *J. American College of Cardiology* 2001, 37, 926-932). Así, TASK-1 todavía se expresa en la población de pacientes elegida como diana (Kääb S. y cols., Global gene expression in human myocardium - oligonucleotide microarray analysis of regional diversity and transcriptional regulation in heart failure, *J. Molecular Medicine* 2004, 82, 308-316; Barth A.S. y cols., Functional profiling of human atrial and ventricular gene expression, *European J. Physiol.* 2005, 450, 201-208; documento WO 2005/016965; Ellinghaus P. y cols., Comparing the global mRNA expression profile of human atrial and ventricular myocardium with high-density oligonucleotide array, *J. Thoracic Cardiovascular Surgery* 2005, 129, 1383-1390).

A pesar de la gran significación fisiológica de los canales TASK, solo se conocen hasta la fecha en la bibliografía muy pocos moduladores farmacológicos de estos canales. Se ha indicado que se puede conseguir una activación del canal TASK-1 mediante concentraciones terapéuticas de los anestésicos inhalatorios halotano e isoflurano (Patel A.J. y cols., Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background  $K^+$  channels, *Nature Neuroscience* 1999, 2, 422-426). Por otra parte, algunos bloqueantes de  $Kv1.5$  que también inhiben el canal TASK-1 se describen en el estado de la técnica (documentos WO 2007/124849; WO 2006/136304, WO 2006/136305). Se ha indicado que el compuesto A1899, un bloqueante de  $Kv1.5$  descrito previamente (Peukert S. y cols., Identification, Synthesis, and Activity of Novel Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel  $Kv1.5$ ., *J. Med. Chem.* 2003, 46, 486-498) es un bloqueante de TASK-1 (Streit A.K. y cols., A Specific Two-pore Domain Potassium Channel Blocker Defines the Structure of the TASK-1 Open Pore, *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 13977-13984). Además, la amida de ácido araquidónico anandamida, un ligando endógeno del receptor canabinoide, y su homólogo de metanandamida se han descrito como bloqueantes de TASK-1 (Maingret F. y cols., The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background  $K^+$  channel TASK-1, *EMBO J.* 2001, 20, 47-54). Se ha indicado que doxapram, que se usa para el tratamiento de trastornos respiratorios, es un bloqueante de TASK-1 (Cotten J.F. y cols., The Ventilatory Stimulant Doxapram Inhibits TASK Tandem Pore ( $K_{2P}$ ) Potassium Channel Function but Does Not Affect Minimum Alveolar Anesthetic Concentration, *Anesth. Analg.* 2006, 102, 779-785). Se ha encontrado que el carvedilol es un bloqueante de TASK-1 no selectivo en concentraciones micromolares (Staudacher K. y cols., Carvedilol targets human  $K2P_{3.1}$  (TASK1)  $K^+$  leak channels, *Brit. J. Pharmacol.* 2011, 163, 1099-1110). Existe una necesidad de compuestos adicionales que sean adecuados para el tratamiento de afecciones relacionadas con TASK-1, que sean inhibidores eficaces de TASK-1 y tengan preferiblemente propiedades favorables adicionales, por ejemplo exhiban un perfil farmacocinético favorable, sean selectivos para TASK-1, o carezcan de propiedades proarrítmicas,

en particular no inhiban sustancialmente el canal de hERG. La presente invención satisface esta necesidad al proporcionar los compuestos de la fórmula I.

- 5 Una materia de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables,



I

en donde

n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

- 10 m se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, con la condición de que m y n no puedan ser simultáneamente 0;

X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno, azufre y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- 15 R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R20 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1, y (R21)(R22)(R23)C-, en donde el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y el anillo bencénico y el anillo Het1 condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

- 20

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo y el Het1 no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

- 25 R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R25-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y fenilo;

R23 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R24 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, F<sub>5</sub>S-, NC-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, -alcanodiil(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-, -O-alcanodiil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y -alcanodiil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

- 30 R25 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;

R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- ;

- 35 R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, fenilo, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y el anillo bencénico condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes;

- o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes;
- 5 R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;
- 10 o R32 y R33, junto con el átomo de carbono que los soporta, forman un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que, independientemente del grupo R34, no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R38-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes;
- 15 R35 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-;
- R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes;
- 20 R37 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;
- R38 se selecciona de la serie que consiste en fenilo, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;
- 25 R39, R40, R42, R47, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het1, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;
- 30 R43, R44, R45 y R46 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;
- p se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números p son independientes entre sí;
- 35 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono y de anillo en el residuo R41 Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;
- 40 Het2 es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

Het3 es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;

en donde todos los grupos fenilo en los residuos R22, R31, R36, R38, R41 y R48 están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

en donde todos los grupos cicloalquilo en los residuos R22, R24, R25, R30, R33, R34, R36, R37, R41, R48, Het1 y Het3, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en donde todos los grupos alquilo, los grupos alcanodiilo, los grupos alqueno y los grupos alquino, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Si elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, se pueden presentar varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes entre sí y pueden en cada caso tener cualquiera de los significados indicados, y pueden en cada caso ser idénticos a o diferentes de cualquier otro de tales elementos. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser idénticos o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir residuos hidrocarbonados saturados, pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo en un grupo alquilo fluorado o un grupo alcoxi (grupo alquiloxi, grupo alquil-O-, en donde el guión terminal en el último grupo, y asimismo en todos los otros grupos en los que se presente, indica el enlace libre a través del cual se une el grupo, y así indica a través de qué átomo o subgrupo se une un grupo compuesto por varias subunidades). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono de un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, por ejemplo. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono de un grupo alquilo que está presente en los compuestos de la fórmula I es, independientemente de cualquier otra presencia, 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo incluyendo n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo y hexilo. Uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, átomos de hidrógeno en los grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I se pueden reemplazar en general por átomos de flúor, a menos que se especifique otra cosa. Ejemplos de grupos alquilo fluorados son CF<sub>3</sub> (trifluorometilo), CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>-, CFH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>-CFH-, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-CFH-CH<sub>2</sub>- y CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de la fórmula I que pueden ser un grupo alquilo que puede contener generalmente uno o más sustituyentes flúor, como un ejemplo de grupos o sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, que se pueden incluir en la definición del grupo o sustituyente, se pueden mencionar en la definición uno cualquiera o más de los grupos mencionados, por ejemplo el grupo CF<sub>3</sub> (trifluorometilo), además de cualesquiera grupos alquilo no sustituidos con flúor. En una realización de la invención, un grupo alquilo en cualquier presencia en el compuesto de la fórmula I es, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en él e independientemente de cualesquiera otras presencias de grupos alquilo, no sustituidos por flúor, en otra realización no está sustituido o está sustituido con flúor, y en otra realización está sustituido con flúor.

Ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, que en general pueden, e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, estar también sustituidos con uno o más sustituyentes flúor según se esboza anteriormente con respecto a las subunidades alquilo comprendidas. Ejemplos de grupos alquil-O- fluorados son CF<sub>3</sub>-O-, CF<sub>2</sub>H-O-, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O- y CF<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>-O-. Un ejemplo de un grupo alquil-O- sustituido es ciclopropilmetoxi- (ciclopropil-CH<sub>2</sub>-O-). Ejemplos de grupos alquil-S(O)<sub>p</sub>- son metilsulfanilo (CH<sub>3</sub>-S-), metilsulfínilo (CH<sub>3</sub>-S(O)-), metanosulfonilo (CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-), etilsulfanilo (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S-), etilsulfínilo (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-), etanosulfonilo (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-), metiletilsulfanilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S-), metiletilsulfínilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S(O)-) y metiletanosulfonilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S(O)<sub>2</sub>-). En una realización de la invención, el número p se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en otra realización es 0, y en otra realización es 2, en donde todos los números p son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes. Un ejemplo de un grupo alquil-S(O)<sub>p</sub>- fluorado es CF<sub>3</sub>-S-.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualesquiera posiciones por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes en cualesquiera posiciones con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes según se especifica en la definición del grupo respectivo, con tal de que el grupo o compuesto resultante como un todo sea suficientemente estable y sea adecuado como un compuesto farmacéuticamente activo. El requisito previo de que un grupo

específico y un compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéuticamente activo se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, un grupo alquilo sustituido en cualquier presencia de los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otra presencia, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, en otra realización con 1 o 2 sustituyentes, en otra realización con 1 sustituyente. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos son cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, fenil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, Het1-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, Het3-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y (R50)(R51)N-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-. En una realización, el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) terminal a través del cual está unido el grupo alquilo sustituido como un todo es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización un grupo alquilo C<sub>1</sub>.

Ejemplos de grupos cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son ciclopropil-metilo, ciclopropil-hidroxi-metil-, ciclopropil-fenil-metil-, 2-ciclopropil-etil-, 2-ciclopropil-1-fenil-etil-, ciclohexil-metil- y ciclohexil-metil-. Ejemplos de grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son metoxi-metil-, etoxi-metil-, isopropoxi-metil-, 1-metoxi-etil-, 2-metoxi-etil- y 3-metoxi-propil-. Un ejemplo de un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- fluorado es trifluorometoxi-metil-. Ejemplos de grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son metil-S-metil-, etil-S-metil-, metil-S(O)<sub>2</sub>-metil- y etil-S(O)<sub>2</sub>-metil-. Un ejemplo de un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- fluorado es trifluorometilsulfanil-metil-. Ejemplos de grupos HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son hidroxi-metil-, 1-hidroxi-etil-, 2-hidroxi-etil-, 1-hidroxi-1-metil-etil- y 2-hidroxi-1-metil-etil-. Ejemplos de grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son metil-C(O)-O-metil-, etil-C(O)-O-metil- e isopropil-C(O)-O-metil-. Ejemplos de grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son metil-O-C(O)-metil-, etil-O-C(O)-metil-, isopropil-O-C(O)-metil-, 2-(etil-O-C(O)-)-etil- y 2-(metil-O-C(O)-)-etil-. Ejemplos de grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son metil-C(O)-NH-metil- e isopropil-C(O)-NH-metil-. Un ejemplo de grupos (R50)(R51)N-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- es metil-NH-C(O)-metil-. Ejemplos de grupo fenil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son fenil-metil-(bencilo), 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 1-fenil-propil- y 1-fenil-butil-, en los que el grupo fenilo puede no estar sustituido o estar sustituido y, por ejemplo, ser un grupo hidroxi-fenil- o un grupo fluoro-fenil- y pueden estar presentes grupos tales como (hidroxi-fenil)-metil- y (fluoro-fenil)-metil-, incluyendo (3-fluoro-fenil)-metilo y (4-fluoro-fenil)-metil-, por ejemplo. Ejemplos de grupos Het1-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son piridin-2-il-metil-, piridin-3-il-metil-, piridin-4-il-metil-, piracin-2-il-metil-, pirimidin-2-il-metil- y pirimidin-4-il-metil-. Ejemplos de grupos Het3-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- son pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piridin-2-il-metil-, piridin-3-il-metil-, piridin-4-il-metil-, piracin-2-il-metil-, pirimidin-2-il-metil-, pirimidin-4-il-metil-, pirazol-1-il-metil- y 1-pirazol-1-il-etil-.

Las explicaciones con respecto a los grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de la fórmula I están unidos a dos grupos adyacentes, o conectados a dos grupos, y se pueden considerar como grupos alquilo divalentes o grupos alcanodiilo, que también pueden ser grupo alquilo. Además, en el caso de la parte alquílica de un grupo alquilo sustituido, que también se puede considerar un grupo alquilo divalente, se presentan grupos alquilo divalentes en los grupos -alcanodiil(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-, -O-alcanodiil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y -alcanodiil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, por ejemplo, grupos en los que los guiones terminales indican los enlaces libres a través de los cuales se une el grupo. Así, tales grupos alquilo divalentes también pueden ser de cadena lineal o ramificados, los enlaces con los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones y pueden partir del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes, y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con sustituyentes flúor independientemente de cualesquiera otros sustituyentes. Ejemplos de tales grupos alquilo divalentes son metileno (-CH<sub>2</sub>-), etano-1,1-diilo (1,1-etileno, -CH(CH<sub>3</sub>)-), etano-1,2-diilo (1,2-etileno, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), propano-1,1-diilo (1,1-propileno, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-), propano-1,2-diilo (1,2-propileno, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-), propano-2,2-diilo (2,2-propileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), propano-1,3-diilo (1,3-propileno, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), butano-1,1-diilo (1,1-butileno, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-) o butano-1,4-diilo (1,4-butileno, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). Ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes flúor, por ejemplo, son -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-, -CF(CH<sub>3</sub>)- o -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

Las explicaciones dadas con respecto a los grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a los grupos alqueno y los grupos alquino, es decir residuos hidrocarbonados insaturados que contienen un doble enlace y un triple enlace, respectivamente. Así, también pueden ser de cadena lineal o ramificados, y en general pueden estar sustituidos con flúor. El doble enlace y el triple enlace puede estar presente en cualquier posición. Ejemplos de grupos alqueno y grupos alquino son etenilo (vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (propargilo), but-2-inilo. En una realización de la invención, un grupo alqueno es un grupo etenilo. En una realización de la invención, un grupo alquino es un grupo etinilo.

El número de átomos de carbono de anillo es un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede ser 3, 4, 5, 6 o 7. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) en cualquier presencia en los compuestos de la fórmula I es independientemente de cualquier otra presencia un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización un grupo ciclopropilo, en otra realización un grupo ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo, generalmente, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, en cualquiera de sus presencias, independientemente de cualquier otra presencia, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y/o sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados



- de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tales como sustituyentes flúor y metilo, sustituyentes que pueden estar situados en cualesquiera posiciones, o no estar sustituidos con sustituyentes alquilo ni sustituyentes flúor, es decir no soportan sustituyentes alquilo ni sustituyentes flúor, a menos que se especifique cualquier otra sustitución opcional con respecto a un grupo cicloalquilo en una posición específica en los compuestos de la fórmula I. Ejemplos
- 5 de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y sustituidos con flúor son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropil-, 1-metilciclopentil-, 2,3-dimetilciclopentil-, 1-metilciclohexil-, 4-metilciclohexil-, 4-isopropilciclohexil-, 4-terc-butilciclohexil-, 3,3,5-tetrametilciclohexil-, 1-fluorociclopropil-, 2,2-difluorociclopropil-, 3,3-difluorociclobutil-, 1-fluorociclohexil-, 4,4-difluorociclohexil-, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexil-.
- 10 El número de átomos de carbono de anillo en el resto cicloalquilo de un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1 o cualquier otro anillo heterocíclico aromático, grupo bicíclico condensado que puede representar R20 o R31 o en el caso de un grupo heterocíclico está comprendido por el grupo Het2, puede ser 5, 6 o 7, y el resto cicloalquilo derivarse así de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano. Puesto que formalmente el doble enlace del anillo bencénico o el anillo Het1 aromático u otro anillo heterocíclico aromático,
- 15 que está presente entre los dos átomos de anillo comunes a ambos anillos condensados, se considera perteneciente también al resto cicloalquilo, el último también se puede considerar un resto cicloalqueno derivado de ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohepteno. En caso de que un anillo bencénico esté condensado al grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), el grupo bicíclico condensado resultante es un grupo indanilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, que pueden estar todos sustituidos según se especifica. En una realización de la invención, un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1 u otro anillo heterocíclico aromático, que puede representar R20 o R31 o en el caso de un grupo heterocíclico está comprendido por el grupo Het2, es un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), y en el caso de un anillo bencénico condensado el grupo bicíclico resultante se selecciona de la serie que consiste en indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y en otra realización es un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>, y en el caso de un anillo bencénico condensado el grupo bicíclico resultante es un grupo indanilo, que pueden estar todos sustituidos según se especifica. En una realización de la invención, un grupo Het1
- 20 que está condensado a un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) para dar un grupo bicíclico que representa R20 es un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos de anillo, en otra realización es un heterociclo seleccionado de la serie que consiste en piridina, pirimidina y piracina, en otra realización es un heterociclo seleccionado de la serie que consiste en piridina y piracina, en otra realización es un anillo de piridina.
- 30 Un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo, tal como un anillo bencénico o un anillo Het1, está unido a través de un átomo de carbono de anillo en el anillo no aromático, por ejemplo a través de la posición 1 o la posición 2 en el caso de un grupo indanilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, la posición 5, la posición 6 o la posición 7 en el caso de un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, la posición 5, la posición 6 o la posición 7 en el caso de un grupo 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo (ciclopenta[b]piridinilo) o 6,7-dihidro-5H-[2]piridinilo (ciclopenta[c]piridinilo), o la posición 5 o la posición 6 en el caso de un grupo 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo. En una realización de la invención, un grupo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquilo al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1 está unido a través de un átomo de carbono de anillo en el anillo no aromático que es adyacente al anillo aromático,
- 40 por ejemplo a través de la posición 1 en el caso de un grupo indanilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, la posición 5 en el caso de un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, la posición 5 o la posición 7 en el caso de un grupo 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo o un grupo 6,7-dihidro-5H-[2]piridinilo, o la posición 5 en el caso de un grupo 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo.
- 45 En una realización de la invención, el subgrupo cicloalquilo en un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1 y que representa R20 no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización con sustituyentes flúor, y en otra realización con sustituyentes alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-. En una realización de la invención, el subgrupo cicloalquilo en un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico y que representa R31 no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización con sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización con sustituyentes flúor, y en otra realización con sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización con sustituyentes HO- (hidroxi), en otra realización con sustituyentes alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-. En una realización, el número de sustituyentes R24 y R35, respectivamente, que pueden estar presentes en un anillo bencénico y un anillo Het1 condensado a dicho grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) que representa R20 o R31, es 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, los sustituyentes R24 y R35, respectivamente, que pueden estar presentes en un anillo bencénico y un anillo Het1 condensado a dicho grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) que representa R20 o R31, se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, HO- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde todos los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, según se aplica en general, y en
- 65

otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, ciano (NC-), difluorometilo y trifluorometilo.

5 Ejemplos de grupos éster alquílico, de uno cualquiera o más de los cuales un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)- en cualquier presencia en los compuestos de la fórmula I se selecciona independientemente de cualquier otra presencia en una realización de la invención, son metil-O-C(O)-, etil-O-C(O)-, isopropil-O-C(O)-, sec-butil-O-C(O)-, terc-butil-O-C(O)- e isobutil-O-C(O)-.

10 Halógeno es flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). En una realización de la invención, el halógeno es en cualquiera de sus presencias en los compuestos de la fórmula I flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor, en otra realización cloro, donde todas las presencias de halógeno son independientes entre sí.

15 La presente invención comprende todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo todos los enantiómeros y diastereoisómeros incluyendo isómeros cis/trans.

20 Asimismo, la invención comprende mezclas de dos o más formas estereoisómeras, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I pueden tener todos independientemente entre sí la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto el levógiro como el antípoda dextrógiro, en forma enantiómeramente pura y forma esencialmente enantiómeramente pura, por ejemplo con una relación molar de los dos enantiómeros de 98:2 o 99:1, o mayor, y en la forma de sus racemato, es decir una mezcla de los dos enantiómeros en una relación molar de 1:1, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. Asimismo, la invención se refiere a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de los isómeros cis/trans de 98:2 o 99:1 o mayor, y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans se puede producir en anillos sustituidos, por ejemplo. La preparación de estereoisómeros individuales, si se desea, se puede llevar a cabo mediante la resolución de una mezcla según métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, o mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, antes de una separación de estereoisómeros, se puede llevar a cabo una derivación. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la fase del compuesto de la fórmula I o en la fase de un producto intermedio en el transcurso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de la fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales se pueden preparar al preparar el racemato del compuesto de la fórmula I y resolverlo en los enantiómeros mediante cromatografía de líquidos a alta presión sobre una fase quiral según procedimientos estándar, o resolver el racemato de cualquier producto intermedio en el transcurso de su síntesis mediante tal cromatografía o mediante cristalización de una de sus sales con una amina o un ácido ópticamente activos y convertir los enantiómeros del producto intermedio en las formas enantiómeras del compuesto final de la fórmula I, o al realizar una reacción enantioselectiva en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

45 Si los compuestos de la fórmula I comprenden uno o más grupos ácidos o básicos, por ejemplo grupos heterocíclicos básicos, las correspondientes sales fisiológicamente o toxicológicamente aceptable también se incluyen en la invención, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula I pueden así desprotonarse en un grupo ácido y usarse, por ejemplo, como sales de metal alcalino o como sales amónicas. Los compuestos de la fórmula I que comprenden al menos un grupo básico también se pueden preparar y usar en la forma de sus sales por adición de ácido, por ejemplo en la forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Las sales se pueden preparar en general a partir de compuestos ácidos y básicos de la fórmula I mediante la reacción con un ácido o una base en un disolvente o diluyente según procedimientos habituales. Si los compuestos de la fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y uno básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betaínas, iones dipolares) además de las formas salinas mencionadas. La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para el uso como un producto farmacéutico, pero son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por medio de intercambio aniónico o intercambio catiónico.

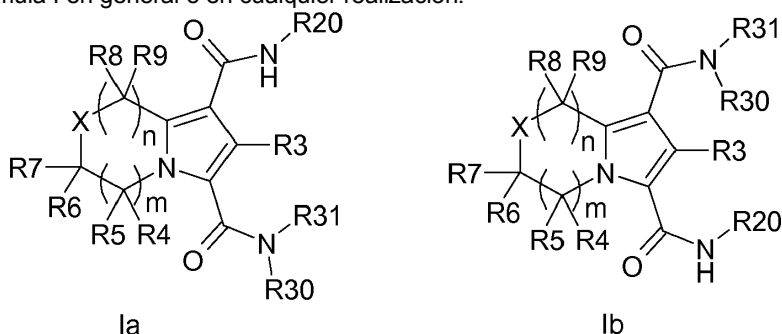
60 En una realización de la invención, el número n es 0 (cero), y en esta realización, así, el grupo (R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)C no está presente y el grupo X está unido directamente al átomo de carbono en el anillo de pirrol representado en la fórmula I. En otra realización de la invención, n es 1.

65 En una realización de la invención, el número m es 0, y en esta realización, así, no están presentes grupos (R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)C y el átomo de carbono que soporta los grupos R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> está unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo de pirrol representado en la fórmula I. En otra realización, m es 1, en otra realización m se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1, y en otra realización m se selecciona de la serie que consiste en 1 y 2. En otra

realización, m se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1 si X es azufre o (R10)(R11)C, y m es 1 si X es oxígeno.

5 En una realización de la invención, el grupo divalente X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno (-O-) y azufre (-S-), en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y (R10)(R11)C (- (R10)(R11)C-), en otra realización de la serie que consiste en azufre y (R10)(R11)C, en otra realización X es oxígeno, en otra realización X es azufre, y en otra realización X es (R10)(R11)C.

10 En una realización de la presente invención, el grupo R1 en los compuestos de la fórmula I, según se define en la presente en general o en cualquier realización, es el grupo R20-NH- y el grupo R2 es el grupo (R30)(R31)N-, y el compuesto de la fórmula I es así un compuesto de la fórmula Ia. En otra realización de la presente invención, el grupo R2 en los compuestos de la fórmula I, según se define en la presente en general o en cualquier realización, es el grupo R20-NH- y el grupo R1 es el grupo (R30)(R31)N-, y el compuesto de la fórmula I es así un compuesto de la fórmula Ib. R3 a R9, R20, R30, R31, X, m y n en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización.



20 En una realización de la invención, un átomo de halógeno que representa el grupo R3 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro y bromo, en otra realización de la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización de la serie que consiste en cloro y bromo, en otra realización es flúor, y en otra realización es cloro. En una realización, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representa R3 es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización es un grupo metilo. En una realización, R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo e isopropilo, y en otra realización R3 es hidrógeno.

25 En una realización de la invención, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representa cualquiera de los grupos R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo, en otra realización es un grupo metilo. En una realización, los grupos R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización, los grupos R4 y R5 son hidrógeno. En otra realización, los grupos R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, con la condición de que al menos seis de estos grupos sean hidrógeno. En otra realización, los grupos R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son todos hidrógeno.

35 En una realización de la invención, R20 es cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1, en donde el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y el anillo bencénico y el anillo Het1 condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes. En otra realización, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-. En otra realización, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-, en donde R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, que están todos sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes R24 idénticos o diferentes, y en donde R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y ciclopropilo, y en donde R23 es hidrógeno.

45 En una realización de la invención, el número de sustituyentes R24 que está presente en un grupo fenilo o un grupo Het1 sustituido que representa R21 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización, R21 es fenilo, y en otra realización R21 es Het1, en donde el fenilo y el Het1 están todos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes. En otra realización, R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, que están todos sustituidos con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes. En otra realización, R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 está sustituido con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes. En otra realización, R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo no está sustituido y el Het1 no está sustituido o está sustituido con

uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes. En otra realización, R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, que están todos sin sustituir.

5 En una realización de la invención, R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R25-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R25-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- en donde R25 es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que  
10 consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y ciclopropilo. En otra realización, R22 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización metilo.

15 En una realización de la invención, R23 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R23 es hidrógeno.

20 En una realización de la invención, R24 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, F<sub>5</sub>S-, NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, F<sub>5</sub>S- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra  
25 realización R24 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde todos los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En otra realización, R24 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, metoxi y etoxi, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi y etoxi. En una realización, un sustituyente R24 en un grupo fenilo o un grupo Het1 sustituido que representa R21 se selecciona  
30 de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo, ciano, trifluorometilo y metoxi, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi, y uno o dos sustituyentes R24 idénticos o diferentes adicionales, que pueden estar presentes o ausentes, es decir un segundo y un tercer sustituyente si están presentes, se seleccionan de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo. En una realización, un sustituyente R24 en un grupo fenilo o un grupo Het1 sustituido que representa R21, es decir un primer sustituyente  
35 si está presente, y un sustituyente R24 adicional en un grupo fenilo o un grupo Het1 sustituido que representa R21 que puede estar presente, es decir un segundo sustituyente si está presente, son como se definen en general o en cualquier realización, y cualesquiera sustituyentes adicionales, es decir un tercer sustituyente R24 y cualquier sustituyente R24 adicional si está presente, son flúor. En una realización, los sustituyentes R24 en un átomo de nitrógeno de anillo en un grupo Het1 sustituido que representa R21 se seleccionan de la serie que consiste en  
40 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

45 En una realización de la invención, R25 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización R25 es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

50 En una realización de la invención, R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización R30 es hidrógeno, y en otra realización R30 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

55 En una realización, R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico y (R32)(R33)(R34)C-, en otra  
60 realización R31 es cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, y en otra realización R31 es (R32)(R33)(R34)C-, en donde en todas estas realizaciones el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y el anillo bencénico condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes en un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido que representa R31 es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra  
65 realización 1 o 2, en otra realización 1. En una realización, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido que representa R31 se seleccionan de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en HO-

y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y en otra realización son grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

5 El heterociclo que puede estar formado por los grupos R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, el heterociclo que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta es un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 6 miembros a 10 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 5 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 6 miembros. En un heterociclo bicíclico que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, y asimismo en un heterociclo bicíclico que representa Het2, los dos anillos pueden estar unidos por puente o condensados o formar un sistema anular espirocíclico. En una realización, los dos anillos en tal heterociclo bicíclico están unidos por puente o condensados.

10 Un heterociclo parcialmente insaturado que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, y asimismo un grupo Het2 y Het3 parcialmente insaturado, contiene uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro, o uno, dos o tres dobles enlaces dentro del sistema anular, pero no es aromático, es decir, no comprende un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados en el caso de un sistema anular monocíclico o diez electrones pi deslocalizados en el caso de un sistema anular bicíclico, donde en un sistema anular bicíclico parcialmente insaturado los dobles enlaces pueden estar presentes en uno o ambos anillos y uno de los anillos también puede ser aromático. En una realización, un heterociclo que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta es saturado. En una realización, el heteroátomo de anillo adicional que puede estar presente en un heterociclo que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, y en otra realización es un átomo de nitrógeno. En una realización, un heterociclo que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta no comprende un heteroátomo de anillo adicional además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31 y a través del cual se une el heterociclo. Ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona un heterociclo que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta en una realización de la invención, son azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo, imidazolidín-1-ilo, tiazolidín-3-ilo, piperacín-1-ilo, morfólin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-1-ilo, que están todos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes. En una realización, el grupo heterocíclico que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta se selecciona de la serie que consiste en pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperacín-1-ilo y morfólin-4-ilo, en otra realización de la serie que consiste en pirrolidín-1-ilo y piperidín-1-ilo, en otra realización de la serie que consiste en pirrolidín-1-ilo y piperacín-1-ilo, y en otra realización es un grupo pirrolidín-1-ilo, que están todos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes R36 en un heterociclo sustituido que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. Los sustituyentes R36 pueden estar presentes en cualesquiera posiciones del heterociclo que puede estar formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, con la condición de que el grupo o compuesto resultante como un todo sea suficientemente estable y sea adecuado como un compuesto farmacéuticamente activo, como ya se mencionó anteriormente. Por ejemplo, en un grupo pirrolidín-1-ilo que representa el grupo (R30)(R31)N-, los sustituyentes pueden estar presentes en una o más de las posiciones 2, 3, 4 y 5, y en un grupo piperidín-1-ilo o un grupo piperacín-1-ilo que representa el grupo (R30)(R31)N- en una cualquiera o más de las posiciones 2, 3, 4, 5 y 6. En una realización, el grupo (R30)(R31)N- es un grupo pirrolidín-1-ilo que soporta un sustituyente en la posición 2, es decir en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno de anillo del anillo de pirrolidina, en donde en otra realización tal sustituyente en la posición 2 está unido a través de un átomo de carbono.

35 En una realización de la invención, R30 y R31 no forman un heterociclo junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, y solamente tienen sus significados individuales, es decir, en esta realización el grupo R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o de cualquier subserie de la misma, por ejemplo una serie mencionada en cualquier realización en la presente, y el grupo R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, fenilo, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, o de cualquier subserie de la misma, por ejemplo una serie mencionada en cualquier realización en la presente, en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y el anillo bencénico condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes. En otra realización, R30 y R31 no forman un heterociclo junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, y el grupo R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el grupo R31 es el grupo (R32)(R33)(R34)C-. En otra realización, R30 y R31 no tienen sus significados individuales, y solamente forman, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes.

El anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que puede estar formado por R32 y R33 junto con el átomo de carbono que los soporta, puede ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización de la invención, es un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra realización un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), es decir un anillo de ciclopropano o ciclobutano, y en otra realización es un anillo de ciclopropano. Puesto que el átomo de carbono, que junto con R30 y R31 puede formar un anillo de cicloalcano y a través del cual se une el anillo de cicloalcano, también soporta el grupo R34, un grupo R34 diferente del hidrógeno se puede considerar un sustituyente en tal anillo de cicloalcano. En una realización, el número de sustituyentes flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que pueden estar presentes en un anillo de cicloalcano que puede estar formado por R32 y R33 junto con el átomo de carbono que los soporta, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1 o 2, y en otra realización tal anillo de cicloalcano no soporta sustituyentes flúor o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), sino solamente el grupo R34.

En una realización de la invención, R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R32 es hidrógeno.

En una realización de la invención, R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- en donde R37 es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y ciclopropilo. En otra realización, R33 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización metilo.

En una realización de la invención, R32 y R33 no forman un anillo de cicloalcano junto con el átomo de carbono que los soporta, y solamente tienen sus significados individuales, es decir, en esta realización el grupo R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o de una serie mencionada en cualquier realización en la presente, y el grupo R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, o de una serie mencionada en cualquier realización en la presente. En otra realización, R32 y R33 no tienen sus significados individuales, y solamente forman, junto con el átomo de carbono que los soporta, un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que, independientemente del grupo R34, no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización de la invención, R34 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R38-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, fenilo y Het2, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het2, en otra realización R34 es alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización R34 es fenilo, y en otra realización R34 es Het2, en donde en todas estas realizaciones el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más R35 sustituyentes idénticos o diferentes. En una realización, R34 se selecciona de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, ciclopropilo, fenilo y Het2, en donde los grupos fenilo y Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-. En una realización, el número de sustituyentes R41 que está presente en un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido que representa R34 es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización, el número de sustituyentes R35 que está presente en un grupo fenilo sustituido que representa R34 es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1.

En una realización de la invención, R30 es hidrógeno y R31 es el grupo (R32)(R33)(R34)C-, es decir, el grupo (R30)(R31)N- en los compuestos de la fórmula I es el grupo (R32)(R33)(R34)C-NH-, en el que R32 es hidrógeno, R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y ciclopropilo, y R34 se selecciona de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, ciclopropilo, fenilo y Het2, en donde los grupos fenilo y Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-.

En una realización de la invención, R35 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, en otra

realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en donde todos los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, según se aplica en general. En otra realización, R35 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi, y en otra realización de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R48, que está presente en un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido que representa R36, es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que representa R36 que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), que están todos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes. En una realización, el número total de grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y fenil-O- que representan los sustituyentes R36 en un heterociclo formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta es 1 o 2, y en otra realización es 1. En una realización, R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, NC- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, NC- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, NC- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en flúor (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R47-O-C(O)-, en otra realización R36 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde en todas estas realizaciones el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representa R36 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y, independientemente de eso, el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representa R36 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes flúor, y en otra realización R36 es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido. En otra realización, R36 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-metil- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilo, en otra realización de la serie que consiste en metilo y trifluorometilo, en otra realización R36 es metilo, en otra realización R36 se selecciona de la serie que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-metil- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, y en otra realización R36 es alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-. En una realización, un sustituyente R36 en un átomo de nitrógeno de anillo adicional en un heterociclo sustituido formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>- y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3 y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo y Het3, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R47-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes y el Het3 está unido a través de un átomo de carbono de anillo.

Ejemplos de grupos que pueden representa R36, y de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona R36 en una realización de la invención, son flúor, ciano, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, etinilo, ciclopropilo, fenilo, metoxi, etoxi, fenoxi, 4-fluoro-fenoxi-, ciclopropil-metil-O-, 2-metil-propil-O-, metil-O-C(O)-, etil-O-C(O)-, isopropil-O-C(O)-, metoxi-metil-, trifluorometoxi-metil-, metil-O-C(O)-metil-, etil-O-C(O)-metil-, isopropil-O-C(O)-metil-, metil-C(O)-O-metil-, etil-C(O)-O-metil-, metil-C(O)-NH-metil-, ciclopropil-metil-, hidroxil-metil-, ciclopropil-hidroxil-metil-, fenil-hidroxil-metil-, 1-hidroxil-etil-, 1-metoxil-etil-, 1-hidroxil-1-metil-etil-, 1-pirazol-1-il-etil- y un grupo Het3 que se selecciona de la serie que consiste en piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo y pirazol-4-ilo, en donde estos grupos Het3 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en metilo, trifluorometilo y metoxi.

Ejemplos de grupos no sustituidos y sustituidos que pueden representar el grupo (R30)(R31)N- en el que R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta forman un heterociclo, y de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona un heterociclo formado por R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta en una realización de la invención, son pirrolidin-1-ilo, 2-metil-pirrolidin-1-ilo, 2-etil-pirrolidin-1-ilo, 2-isopropil-pirrolidin-1-ilo, 2-terc-butil-pirrolidin-1-ilo, 2,2-dimetil-pirrolidin-1-ilo, 2-fluoro-pirrolidin-1-ilo, 2-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo, 2-ciano-pirrolidin-1-ilo, 2-etinil-pirrolidin-1-ilo, 2-metoxi-pirrolidin-1-ilo, 2-etoxi-pirrolidin-1-ilo, 2-trifluorometoxi-pirrolidin-1-ilo, 2-ciclopropil-pirrolidin-1-ilo, 2-fenil-pirrolidin-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, 2-trifluorometoximetil-pirrolidin-1-ilo, 2,5-bis-

metoximetil-pirrolidin-1-ilo, 2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-metoxi-etil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-hidroxi-1-fenil-metil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(ciclopropil-hidroxi-metil)-pirrolidin-1-ilo, 2-ciclopropilmetoxi-pirrolidin-1-ilo, 2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, 2-etoxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, 2-isopropoxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, 2-metoxicarbonilmetil-pirrolidin-1-ilo, 2-etoxicarbonilmetil-pirrolidin-1-ilo, 2-isopropoxicarbonilmetil-pirrolidin-1-ilo, 2-(acetilamino-metil)-pirrolidin-1-il-, 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-ilo, 2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-ilo, 2-piridin-2-il-pirrolidin-1-ilo, 2-piridin-3-il-pirrolidin-1-ilo, 2-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirrolidin-1-ilo, 2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-ilo, 2-piracin-2-il-pirrolidin-1-ilo, 2-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-ilo, 2-(pirazol-1-il-metil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(1-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-1-ilo, 2-(morfolin-4-il-metil)-pirrolidin-1-ilo, 3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, 3-ciano-pirrolidin-1-ilo, 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo, 3-fenil-pirrolidin-1-ilo, 3-(4-fluoro-fenoxi)-pirrolidin-1-ilo y 3-ciclopropilmetoxi-pirrolidin-1-ilo.

En una realización de la invención, R37 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización R37 es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

En una realización de la invención, R38 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y HO-, en otra realización R38 es HO-.

En una realización de la invención, R39, R40, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het1, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo y Het1, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het1, y en otra realización R41 es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

En una realización de la invención, R42 y R47 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización son hidrógeno, en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

En una realización de la invención, R43, R44, R45 y R46 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización son hidrógeno.

En una realización de la invención, R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, en otra realización R48 es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización R48 es alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-.

En una realización de la invención, el grupo Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, y que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o un átomo de nitrógeno de anillo y un heteroátomo de anillo adicional que se selecciona de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno de anillo, en donde en todas estas realizaciones Het1 está sin sustituir o está sustituido según se especifica. Ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno cualquiera de los cuales o más se selecciona Het1 en una realización de la invención, son piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo y tiofen-3-ilo, incluyendo los grupos más específicos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, piridacin-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, que están todos sin sustituir o sustituidos según se especifica.

En una realización, Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, en otra realización de la serie que consiste en piridinilo y pirimidinilo, en otra realización Het1 es piridinilo, y en otra realización Het1 es pirimidinilo, incluyendo estas realizaciones los grupos más específicos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, que están todos sin sustituir o sustituidos según se especifica. A menos que se especifique otra cosa, en una realización el número de sustituyentes que está presente en un grupo Het1 sustituido es 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. A menos que se especifique otra cosa, tal como en el caso de un grupo Het1 que



representa R21 que puede estar sustituido con R24, en una realización los sustituyentes en un grupo Het1 sustituido se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde todos los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En caso de que los sustituyentes en un grupo Het1 sustituido se seleccionen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en una realización los sustituyentes en un átomo de nitrógeno de anillo en un grupo Het1 sustituido se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Ejemplos de grupos heterocíclicos no sustituidos y sustituidos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het1 en una realización de la invención, son tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-tiofen-2-ilo, 5-ciano-tiofen-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 6-bromo-piridin-3-ilo, 6-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 5-fluoro-piridin-3-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 2-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-ciano-piridin-3-ilo, 5,6-dicloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo, 4-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-cloro-6-ciano-piridin-3-ilo, 3-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-ciano-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-metoxi-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 3-fluoro-2-trifluorometil-piridin-4-ilo, 3,5-dicloro-piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, 5-metoxi-piracin-2-ilo y piridacin-3-ilo.

El grupo Het2 puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización de la invención, Het2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 miembros a 9 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 6 miembros a 10 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 5 miembros, en otra realización es un heterociclo monocíclico de 6 miembros, en otra realización es un heterociclo bicíclico de 9 miembros a 10 miembros. En una realización, Het2 comprende 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1 heteroátomo de anillo. En una realización, los heteroátomos de anillo en Het2 se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, y en otra realización son átomos de nitrógeno. En una realización, Het2 comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno de anillo, o 1 átomo de oxígeno de anillo o 1 átomo de azufre de anillo, o 1 o 2 átomos de nitrógeno de anillo y 1 átomo de oxígeno de anillo o 1 átomo de azufre de anillo.

Ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het2 en una realización, son piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, piridacin-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperacina-2-ilo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-4-ilo, tiazolidin-5-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo y grupo piridinilo, piracinilo y pirimidinilo ciclopentacondensados y grupos piridinilo, piracinilo y pirimidinilo ciclohexacondensados, que están todos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-. En una realización, los sustituyentes en un grupo Het2 sustituido se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde todos los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una realización, los sustituyentes en un átomo de nitrógeno de anillo en un grupo Het2 sustituido son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización, el número de sustituyentes que está presente en un grupo Het2 sustituido es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1.

En una realización, un grupo Het2 que representa R31 es un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo que es un átomo de oxígeno, o es cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo de piridina, piracina o pirimidina, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o

diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y los anillos de piridina, piracina y pirimidina condensados están todos sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-. Ejemplos grupos heterocíclicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona un grupo Het2 que representa el grupo R31 en otra realización, son piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, grupos piridinilo, pirimidinilo y piracinilo ciclopentacondensados y grupos piridinilo, pirimidinilo y piracinilo ciclohexacondensados incluyendo 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, que están todos sin sustituir o sustituidos según se especifica. En otra realización, un grupo Het2 que representa el grupo R31 se selecciona de la serie que consiste en isoxazol-4-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y 5-fluoro-piridin-3-ilo.

En una realización, un grupo Het2 que representa R34 es un heterociclo aromático saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-. Ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona un grupo Het2 que representa el grupo R34 en otra realización, son tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-tiofen-2-ilo, 5-ciano-tiofen-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, benzoxazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 6-bromo-piridin-3-ilo, 6-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 5-fluoro-piridin-3-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 2-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-ciano-piridin-3-ilo, 5,6-dicloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo, 4-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-cloro-6-ciano-piridin-3-ilo, 3-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-ciano-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-metoxi-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 3-fluoro-2-trifluorometil-piridin-4-ilo, 3,5-dicloro-piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, 5-metoxi-piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-ilo) y 1H-indol-6-ilo.

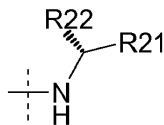
El grupo Het3 puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. En una realización de la invención, Het3 es un heterociclo de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización es un heterociclo de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros, en otra realización un heterociclo de 6 miembros. En una realización, Het3 es un heterociclo saturado o aromático, en otra realización es un heterociclo saturado, en otra realización es un heterociclo aromático. En una realización, Het3 comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes, en otra realización 1 heteroátomo de anillo. En una realización, los heteroátomos de anillo en Het3 se seleccionan de la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización de la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización de la serie que consiste en oxígeno y azufre, y en otra realización son átomos de nitrógeno. En una realización, Het3 comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno de anillo, o 1 átomo de azufre de anillo o 1 átomo de oxígeno de anillo, o 1 átomo de nitrógeno de anillo y 1 un átomo de azufre de anillo o 1 átomo de oxígeno de anillo. Het3 puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo adecuado. En una realización, Het3 está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en otra realización Het3 está unido a través de un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos de grupos heterocíclicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het3 en una realización de la invención, son piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, que están todos sin sustituir o sustituidos según se especifica. Ejemplos de grupos heterocíclicos más específicos, de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het3 en otra realización, son piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piracin-2-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperacin-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo y formas parcialmente insaturadas y saturadas de piridin-1-ilo, pirimidin-1-ilo, piracin-1-ilo, isoxazol-2-ilo, oxazol-3-ilo, isotiazol-2-ilo y tiazol-3-ilo incluyendo piperidin-1-ilo y piperacin-1-ilo, que están todos sin sustituir o sustituidos según se indica. En una realización, el número de sustituyentes en un grupo Het3 sustituido es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización, los sustituyentes en un grupo Het3 se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra

realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde todos los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una realización, los sustituyentes en un átomo de nitrógeno de anillo en un grupo Het3 sustituido se seleccionan de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y en otra realización son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

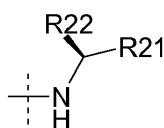
Los grupos fenilo en compuesto de la fórmula I, con respecto a los cuales no se especifica otra sustitución tales como grupos fenilo que representan el grupo R21 que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes o grupos fenilo que representan el grupo R34 que no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes, no están sustituido o están sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en una realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde todos los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y en donde todos los grupos fenilo son independientes entre sí.

Ejemplos de grupos, de uno cualquiera o más de los cuales se seleccionan independientemente entre sí grupos fenilo que se presentan en los compuestos de la fórmula, incluyendo un grupo fenilo que representa R21 y un grupo fenilo que representa R34, en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-cloro-4-ciano-fenilo, 2-cloro-5-ciano-fenilo, 3-cloro-4-ciano-fenilo, 3-cloro-5-ciano-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-6-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciano-4-fluoro-fenilo, 4-ciano-2-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-trifluorometil-fenilo, 4-ciano-2,6-difluoro-fenilo, 4-ciano-3,5-difluoro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-difluorometil-fenilo, 1,1-difluoroetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2,4-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, indan-4-ilo, indan-5-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 2-difluorometoxi-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2,3-metilendioxi-fenilo (benzo[1,3]dioxol-4-il), 3,4-metilendioxi-fenilo (benzo[1,3]dioxol-5-il), 2,3-(difluorometilendioxi)-fenilo (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il), 3,4-(difluorometilendioxi)-fenilo (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il), 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilo, 2-pentafluorosulfanil-fenilo, 3-pentafluorosulfanil-fenilo, 4-pentafluorosulfanil-fenilo, 2-metilsulfanil-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 4-metilsulfanil-fenilo, 2-etilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 4-etilsulfanil-fenilo, 2-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 4-trifluorometilsulfanil-fenilo, 2-metanosulfonyl-fenilo, 3-metanosulfonyl-fenilo, 4-metanosulfonyl-fenilo, 2-etanosulfonyl-fenilo, 3-etanosulfonyl-fenilo, 4-etanosulfonyl-fenilo, 3-metanosulfonylamino-fenilo, 3-sulfamoil-fenilo, 3-dimetilsulfamoil-fenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo y 4-etoxicarbonilfenilo.

En una realización de la invención, el grupo R20-NH- es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH- en donde R23 es hidrógeno y en donde el grupo (R21)(R22)CH-NH- resultante tiene la estructura estereoisómera representada en la siguiente fórmula, en la que la línea cruzada por la línea discontinua indica en enlace mediante el cual el grupo (R21)(R22)CH-NH- está unido al grupo C(O) representado en la fórmula I.



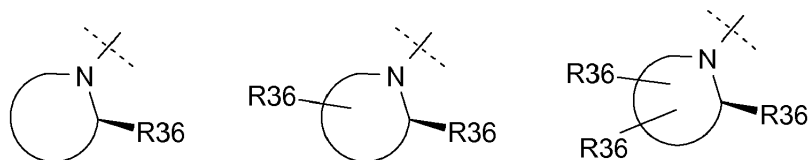
En otra realización de la invención, el grupo R20-NH- es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH- en donde R23 es hidrógeno y en donde el grupo (R21)(R22)CH-NH- resultante tiene la estructura estereoisómera representada en la siguiente fórmula, en la que la línea cruzada por la línea discontinua indica el enlace mediante el cual el grupo (R21)(R22)CH-NH- está unido al grupo C(O) representado en la fórmula I.



En una realización de la invención, los grupos R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta forman un heterociclo saturado, que soporta un sustituyente R36 en un átomo de carbono de anillo adyacente al átomo de nitrógeno de anillo a través del cual está unido el heterociclo, y uno o dos sustituyentes R36 adicionales en

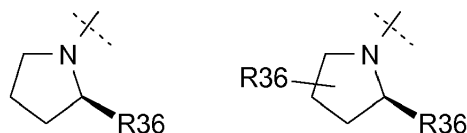
cualesquiera otras posiciones del anillo, sustituyentes adicionales que pueden estar presentes o ausentes, en donde los grupos resultantes tienen con respecto al átomo de carbono de anillo adyacente a dicho átomo de nitrógeno de anillo la estructura estereoisómera representada en las siguientes fórmulas, en la que la línea cruzada por la línea discontinua indica el enlace mediante el cual el grupo heterocíclico que representa el grupo (R30)(R31)N- está unido al grupo C(O) representado en la fórmula I.

5



En otra realización, los grupos R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta forman un anillo de pirrolidina, que soporta un sustituyente R36 en un átomo de carbono de anillo en la posición 2, y un sustituyente R36 adicional en cualquier otra posición del anillo, sustituyente adicional que puede estar presente o ausente, en donde los grupos resultantes tienen con respecto al átomo de carbono de anillo en la posición 2 la estructura estereoisómera representada en las siguientes fórmulas, en las que la línea cruzada por la línea discontinua indica el enlace mediante el cual el grupo pirrolidinilo que representa el grupo (R30)(R31)N- está unido al grupo C(O) representado en la fórmula I.

10



15

Una materia de la invención son todos los compuestos de la fórmula I en los que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como grupos, residuos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones especificadas o definiciones de los elementos, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en la presente como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o más definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones especificadas y/o significados específicos de elementos son una materia de la presente invención. También con respecto a todos estos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables son una materia de la presente invención. Ejemplos de tales combinaciones de una o más definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones especificadas y/o significados específicos de elementos ya se han dado anteriormente.

20

25

Otro ejemplo de tales compuestos de la invención, que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en una o más realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos o tienen los significados mencionados como ejemplos de elementos, son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el número n es 1 y el número m se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1. Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el número n es 1 y el número m es 1. Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

30

35

n es 1;

40

m se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1 si X es azufre o (R10)(R11)C, y m es 1 si X es oxígeno;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

45

R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con la condición de que al menos seis de estos grupos sean hidrógeno.

Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

50

n es 1;

m es 1;

X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno, azufre y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

5 R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

10 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo y el Het1 no están sustituido o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

15 R23 es hidrógeno;

R24 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, F<sub>5</sub>S-, NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

20 R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquil- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

25 R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, fenilo, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y el anillo bencénico condensado no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R35 idénticos o diferentes;

30 o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R36 idénticos o diferentes;

R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

35 R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

40 R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), R38-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes;

45 R35 se selecciona de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-;

50 R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R48 idénticos o diferentes;

R37 se selecciona de la serie que consiste en ciclopropilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

R38 se selecciona de la serie que consiste en fenilo, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

55 R39, R40, R42, R47, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het1, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;

60 R43, R44, R45 y R46 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

65 R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-,

p se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en donde todos los números p son independientes entre sí;

5 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o un átomo de nitrógeno de anillo y un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y en el residuo R41 Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;

10 Het2 es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

15 Het3 es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de azufre o átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

20 en donde todos los grupos fenilo en los residuos R31, R36, R38, R41, y R48 están sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

25 en donde todos los grupos cicloalquilo en los residuos R24, R34, R36, R41, R48, y Het1, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

30 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

35 n es 1;

m es 1;

40 X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno, azufre y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

45 R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

50 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo y el Het1 no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

55 R24 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, F<sub>5</sub>S- y NC-;

R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

60 R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en donde el Het2, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, es un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo que es un átomo de oxígeno, o es cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo de piridina, piracina o pirimidina, y en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y todos los cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y en donde los anillos de benceno, piridina, piracina y pirimidina condensados están todos sin sustituir o

65

sustituídos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-,

5 o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R36 idénticos o diferentes;

10 R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

15 R34 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes, y en donde el Het2, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

20 R35 se selecciona de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-;

25 R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R48 idénticos o diferentes;

30 R39, R40, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

35 R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo y Het1;

R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

40 p se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en donde todos los números p son independientes entre sí;

45 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o un átomo de nitrógeno de anillo y un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y en el residuo R41 Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;

50 Het3 es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de azufre o átomo de oxígeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, NC-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

55 en donde todos los grupos fenilo en los residuos R36, R38, R41, y R48 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

60 en donde todos los grupos cicloalquilo en los residuos R24, R34, R36, R41, R48, y Het1, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a menos que se especifique otra cosa;

65 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

n es 1;

m es 1;

X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el fenilo y el Het1 están todos sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en donde los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

R22 es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

R30 es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R31 es (R32)(R33)(R34)C-;

o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un anillo de pirrolidina que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R36 idénticos o diferentes, en donde uno de los sustituyentes R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenilo, Het3 y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, y un segundo de los sustituyentes R36, si está presente, se selecciona de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en donde los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representan R36 están independientemente entre sí sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes R48 idénticos o diferentes, y en donde los grupos alquilo pueden estar independientemente entre sí sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y trifluorometilo, y en donde el Het3 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo y tiazolilo, que están todos sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y trifluorometilo;

R32 es hidrógeno;

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

R34 se selecciona de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, ciclopropilo, fenilo y Het2, en donde Het2 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde los grupos fenilo y Het2 no están sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en donde los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

R48 se selecciona de la serie que consiste en ciclopropilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-.

Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

n es 1;

m es 1;

X es oxígeno;



uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son hidrógeno;

5 R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi, y un segundo y tercer sustituyentes se seleccionan de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo;

15 R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

20 los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un anillo de pirrolidina que no está sustituido o está sustituido en la posición 2 del anillo con un sustituyente R36 seleccionado de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-CH<sub>2</sub>- y trifluorometilo; o

R30 es hidrógeno; y

25 R31 es (R32)(R33)(R34)C-; y

R34 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het2, en donde el Het2 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracnilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el fenilo y el Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi; o

35 R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; y

R31 es (R32)(R33)(R34)C-; y

R34 es alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-.

40 R32 es hidrógeno;

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

45 Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

n es 1;

50 m es 1;

X es oxígeno;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

55 R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

60 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde Het1 está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo y un tercer sustituyente es flúor;

65

R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

R23 es hidrógeno;

- 5 los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un anillo de pirrolidina que no está sustituido o está sustituido en la posición 2 del anillo con un sustituyente R36 seleccionado de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

10 Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

n es 1;

15 m es 1;

X es oxígeno;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

20 R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

25 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el Het1 está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo y un tercer sustituyente es flúor;

R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

35 R23 es hidrógeno;

R30 es hidrógeno;

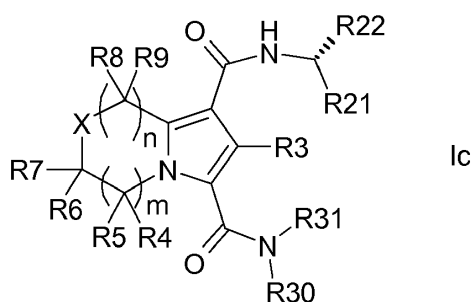
40 R31 es (R32)(R33)(R34)C-;

R32 es hidrógeno;

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

45 R34 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het2, en donde el Het2 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el fenilo y el Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi.

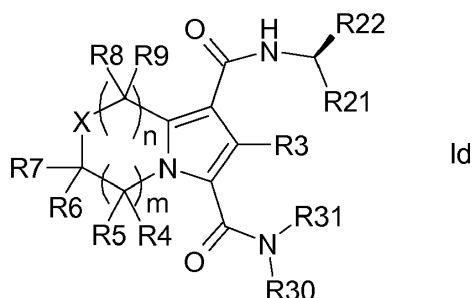
50 Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R2 es el grupo (R30)(R31)N-, R1 es el grupo R20-NH-, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH-, R23 es hidrógeno, y el grupo (R21)(R22)CH-NH- resultante tiene la estructura estereoisómera representada en la fórmula Ic.



55

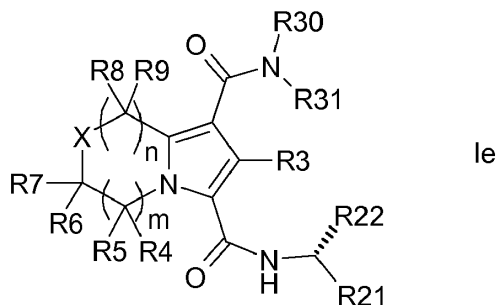
5 R3 a R9, R21, R22, R30, R31, X, m y n en los compuestos de la fórmula Ic se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización. Aparte de la estructura estereoisómera en el átomo de carbono que soporta los grupos R21 y R22, los compuestos de la fórmula Ic pueden estar presentes en cualquiera de sus formas estereoisómeras y como mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación.

10 Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R2 es el grupo (R30)(R31)N-, R1 es el grupo R20-NH-, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH-, R23 es hidrógeno, y el grupo (R21)(R22)CH-NH- resultante tiene la estructura estereoisómera representada en la fórmula Id.



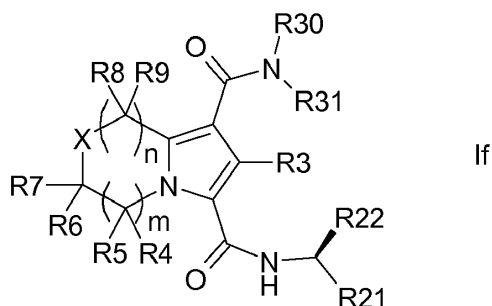
15 R3 a R9, R21, R22, R30, R31, X, m y n en los compuestos de la fórmula Id se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización. Aparte de la estructura estereoisómera en el átomo de carbono que soporta los grupos R21 y R22, los compuestos de la fórmula Id pueden estar presentes en cualquiera de sus formas estereoisómeras y como mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación.

20 Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es el grupo (R30)(R31)N-, R2 es el grupo R20-NH-, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH-, R23 es hidrógeno, y el grupo (R21)(R22)CH-NH- resultante tiene la estructura estereoisómera representada en la fórmula Ie.



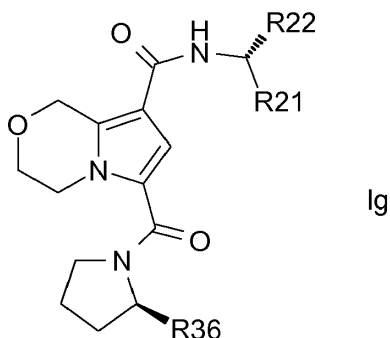
25 R3 a R9, R21, R22, R30, R31, X, m y n en los compuestos de la fórmula Ie se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización. Aparte de la estructura estereoisómera en el átomo de carbono que soporta los grupos R21 y R22, los compuestos de la fórmula Ie pueden estar presentes en cualquiera de sus formas estereoisómeras y como mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación.

30 Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R1 es el grupo (R30)(R31)N-, R2 es el grupo R20-NH-, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH-, R23 es hidrógeno, y el grupo (R21)(R22)CH-NH- resultante tiene la estructura estereoisómera representada en la fórmula If.



R3 a R9, R21, R22, R30, R31, X, m y n en los compuestos de la fórmula I se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización. Aparte de la estructura estereoisómera en el átomo de carbono que soporta los grupos R21 y R22, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en cualquiera de sus formas estereoisómeras y como mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación.

Otro ejemplo de tales compuestos son compuestos de la fórmula Ig, y sus sales farmacéuticamente aceptables, es decir compuestos de la fórmula I en donde R2 es el grupo (R30)(R31)N-, R30 y R31 junto con el átomo de nitrógeno que los soporta forman un anillo de pirrolidina que soporta un sustituyente R36 en la posición 2 del anillo, R1 es el grupo R20-NH-, R20 es el grupo (R21)(R22)(R23)C-NH-, R23 es hidrógeno, y el anillo de pirrolidina sustituido y el grupo (R21)(R22)CH-NH- tienen la estructura estereoisómera representada en la fórmula Ig,



en donde

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y Het1 está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo y un tercer sustituyente es flúor;

R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

R36 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

Una materia de la invención también es un compuesto de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona de cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se divulgan en la presente, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se divulgan en la presente, en donde el compuesto de la fórmula I es una materia de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, independientemente de la configuración en el compuesto específico divulgado en la presente, y, si está presente una configuración específica en uno o más átomos de carbono en un compuesto específico que se divulga en la presente, una realización de la invención se refiere a este compuesto con la configuración o las configuraciones específicas divulgadas. Por ejemplo, una materia de la invención es un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en

((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2-cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(4-ciano-2,6-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,

- 5 [(R)-1-(4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-butil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((R)-2-trifluorometil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(5-trifluorometil-tiazol-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(5-trifluorometil-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(5-fluoro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(5-cloro-6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1-carboxílico,  
 [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1-carboxílico,  
 [(R)-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2,6-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,  
 [(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico y [(R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico;

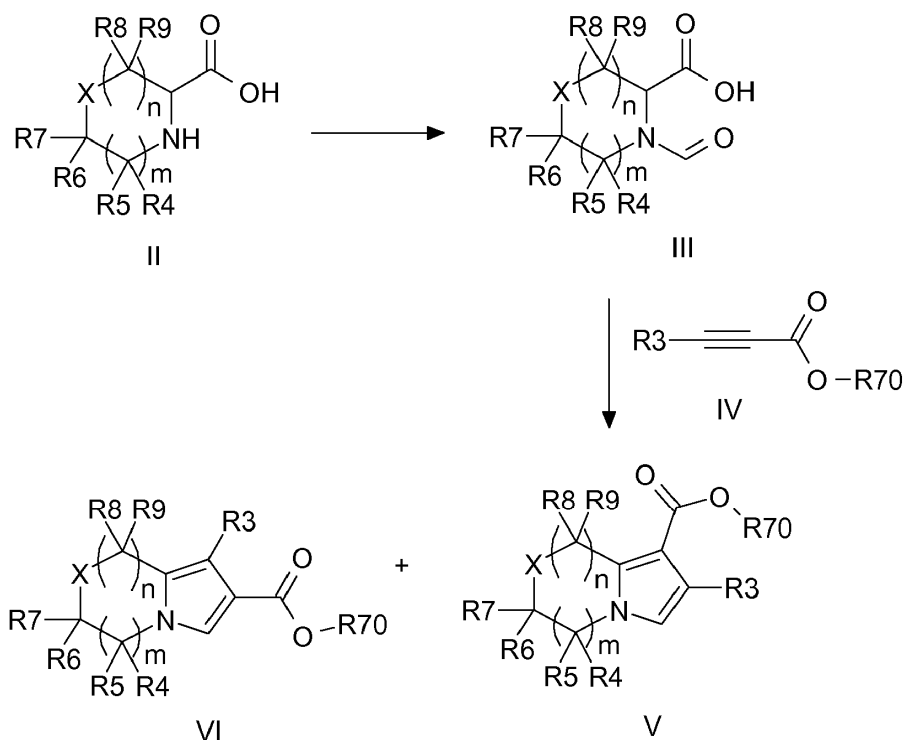
o un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en  
 bis-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
 bis-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,

- 6-(((R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propil)-amida} 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
8-(((R)-1-fenilpropil)-amida] 6-[[piracin-2-ilmetil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 5 6-(((S)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-propil)-amida} 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-(((R)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-propil)-amida} 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 10 6-(((R)-1-(5-metoxi-piracin-2-il)-propil)-amida} 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
8-(((R)-1-fenilpropil)-amida] de ácido 6-[[1-piracin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 15 6-(((R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil)-amida} 8-[[1-pirimidin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[1-isoxazol-3-il-etil]-amida] de ácido 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
8-(((R)-1-fenilpropil)-amida] de ácido 6-(((S)-1-piracin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 20 8-(((R)-1-fenilpropil)-amida] de ácido 6-(((S)-1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-(((R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil)-amida} 8-(((R)-1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
8-(((R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-propil)-amida} 6-[[1-pirimidin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 25 8-(((R)-1-(2-cloro-fenil)-propil)-amida} 6-[[1-pirimidin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-(((R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil)-amida} 8-(((S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-(((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((S)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 30 6-(((R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil)-amida} 8-(((S)-1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-(((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 35 6-(((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 6-[[((R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 40 6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 45 8-[[((R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 6-[[((R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-fenilpropil)-amida] de ácido 8-[[((R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((S)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 50 6-diciclopropilmetil-amida 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 55 3-[[((S)-1-fenil-propil)-amida] 1-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1,3-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-propil)-amida} 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 60 3-[[((S)-1-ciclopropil-etil)-amida] 1-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1,3-dicarboxílico,  
8-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 6-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-6,8-dicarboxílico,  
6-[[((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-[[((R)-1-(5-metoxi-piracin-2-il)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 65 6-(S)-indan-1-ilamida 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,

- 3-[(R)-ciclopropil-fenil-metil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,  
 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 8-[(R)-1-fenil-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
 5 bis-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,  
 3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,  
 6-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,  
 10 3-[(R)-1-ciclopropil-etil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,  
 3-[(4-fluoro-bencil)-metil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,  
 8-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-propil]-amida] 6-ciclopropilmetil-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico, y  
 3-[(R)-1-fenil-propil]-amida] 1-[(tiazol-2-ilmetil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico;  
 15 o un compuesto de la fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en  
 éster etílico de ácido {[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético,  
 éster isopropílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico,  
 20 éster etílico de ácido ((R)-1-{6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carbonil}-pirrolidin-2-il)-acético,  
 éster etílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico,  
 25 éster isopropílico de ácido éster isopropílico de ácido (S)-2-[[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-propiónico,  
 éster isopropílico de ácido {metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético,  
 éster etílico de ácido {metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético,  
 30 éster etílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico,  
 éster isopropílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico,  
 35 éster etílico de ácido {(R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-il)-acético,  
 éster isopropílico de ácido {(R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-il)-acético, y  
 éster metílico de ácido (R)-1-{6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carbonil}-pirrolidino-2-carboxílico;  
 40

o que es uno cualquiera de estos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto de la fórmula I es una materia de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, a menos que se especifique una configuración o forma estereoisómera específica con respecto a cualesquiera átomos de carbono o elemento estructural en el compuesto respectivo.  
 45

Se pueden obtener procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I que se esbozan posteriormente y mediante los cuales se obtienen los compuestos de la fórmula I y productos intermedios que se presentan en el transcurso de su síntesis. Por ejemplo, uno de tales procedimientos comienza con la formación de ésteres de ácido pirrolcarboxílico condensados de la fórmula V a partir de aminoácidos heterocíclicos de la fórmula II al seguir un método sintético similar al descrito en Pizzorno M.T. y cols., J. Org. Chem. 1977, 42, 909-910. Como se muestra en el Esquema 1, en este procedimiento el compuesto de la fórmula II se formula en primer lugar para dar el compuesto de la fórmula III, por ejemplo al añadir acetanhidrido a una solución del aminoácido en ácido fórmico, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, seguido por tratamiento con agua. El compuesto de la fórmula III obtenido se trata con un exceso de acetanhidrido y un éster de ácido propiónico de la fórmula IV, opcionalmente en presencia de dimetilformamida, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, para dar una mezcla de los ésteres de ácido pirrolcarboxílico condensados isómeros las fórmulas V y VI, en las que el compuesto de la fórmula V deseado es habitualmente el isómero principal y del que se puede aislar el compuesto de la fórmula V mediante técnicas estándar, por ejemplo mediante cromatografía.  
 50  
 55

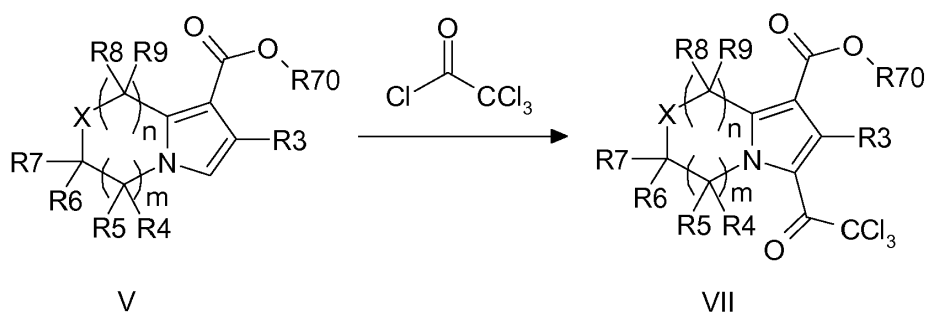


Esquema 1

5 R4 a R9, X, m y n en los compuestos de las fórmulas II, III, V y VI se definen como en los compuestos de la fórmula I. El grupo R3 en los compuestos de las fórmulas IV, V y VI es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en particular hidrógeno, el grupo R70 en los compuestos de las fórmulas IV, V y V puede ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) tal como etilo. El método según el Esquema 1 es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de la fórmula V en los que X es oxígeno, azufre o C(R10)(R11) y n y m son 1, y compuestos en los que X es azufre y uno de n y m es 0 y el otro es 1. Los aminoácidos heterocíclicos de la fórmula II usados como compuestos de partida
   
 10 están disponibles comercialmente o se han descrito en la bibliografía y se pueden sintetizar según diversos procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II en los que X es oxígeno y n y m son 1 se pueden preparar según el método descrito en Meinzer A. y cols., *Helv. Chim. Acta* 2004, 87, 90-105 al hacer reaccionar un ácido 2-bencilamino-3-hidroxi-alcanoico con un cloruro de 2-cloro-alcanoilo para dar, después de la esterificación, el respectivo éster de ácido 4-bencil-5-oxo-morfolino-3-carboxílico en el que el resto lactama se puede reducir hasta el resto amina cíclica, por ejemplo por medio de un agente reductor de borano o hidruro complejo, por ejemplo el complejo de borano y sulfuro de dimetilo, el grupo protector bencilo se escinde a continuación mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo sobre paladio sobre carbón vegetal, y el resto éster se saponifica, por ejemplo con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido potásico, para proporcionar el respectivo ácido morfolino-3-carboxílico. Los compuestos de la fórmula II en los que X es azufre y n y m son 1 se pueden preparar mediante los métodos descritos en el documento WO 82/03860, por ejemplo al hacer reaccionar un derivado de ácido 2-amino-3-mercapto-alcanoico con una 2-halo-alcanona y reducir el producto intermedio de imina cíclica por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o un hidruro complejo. Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula II en los que X es (R10)(R11)C y n y m son 1 se describen en Shuman R.T. y cols., *J. Org. Chem.* 1990, 55, 738-741; Takahata H. y cols., *Amino Acids* 2003, 24, 267-272; Maison W. y cols., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 3515-3525; o el documento EP 0447704, por ejemplo.
   
 25

Los ésteres de ácido pirrolcarboxílico condensados de la fórmula V se pueden hacer reaccionar a continuación con cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo clorado como diclorometano, a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C para dar compuestos de la fórmula VII (Esquema 2).
   
 30

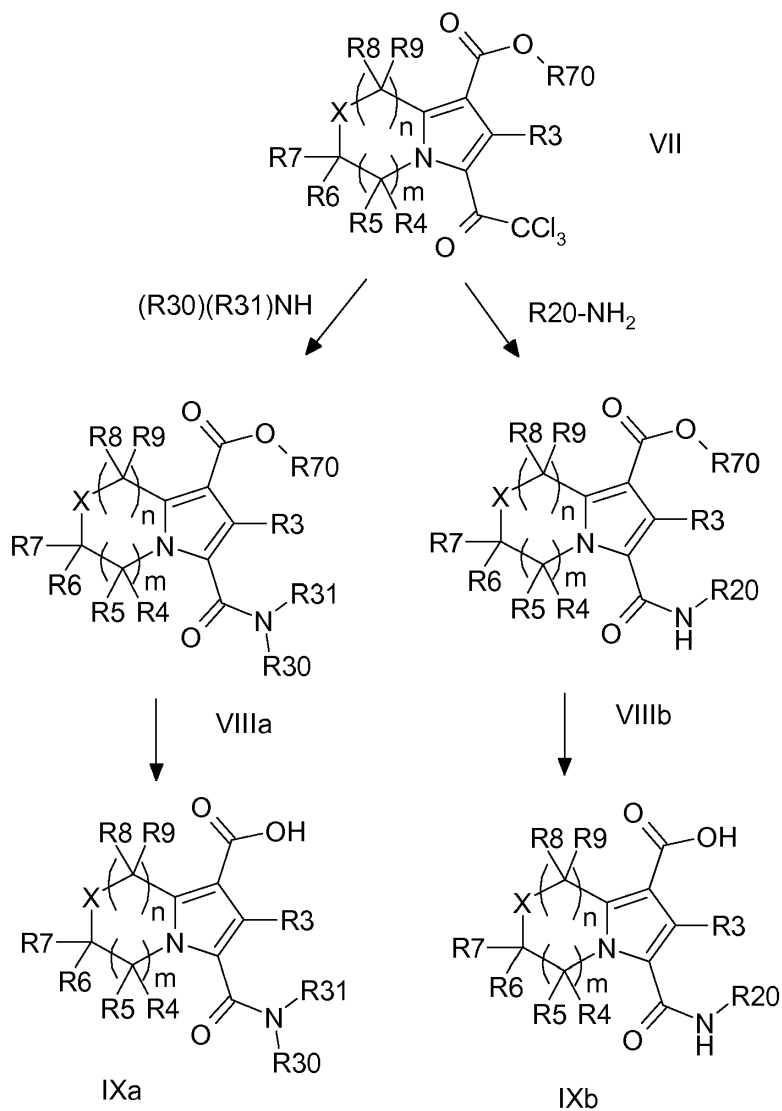




Esquema 2

R3 a R9, R70, X, m y n en los compuestos de la fórmula VII se definen como en los compuestos de la fórmula V. Los derivados tricloroacetílicos se pueden hacer reaccionar adicionalmente de diferentes modos. En uno de ellos, que se muestra en el Esquema 3 y se puede realizar en la primera etapa según el procedimiento descrito en Wood K. y cols., Tetrahedron 2011, 67, 4093-4102, el grupo tricloroacetilo se convierte directamente en un grupo carboxamida mediante la reacción del compuesto de la fórmula VII bien con una amina de la fórmula (R30)(R31)NH o bien con una amina de la fórmula R20-NH<sub>2</sub> en un

10

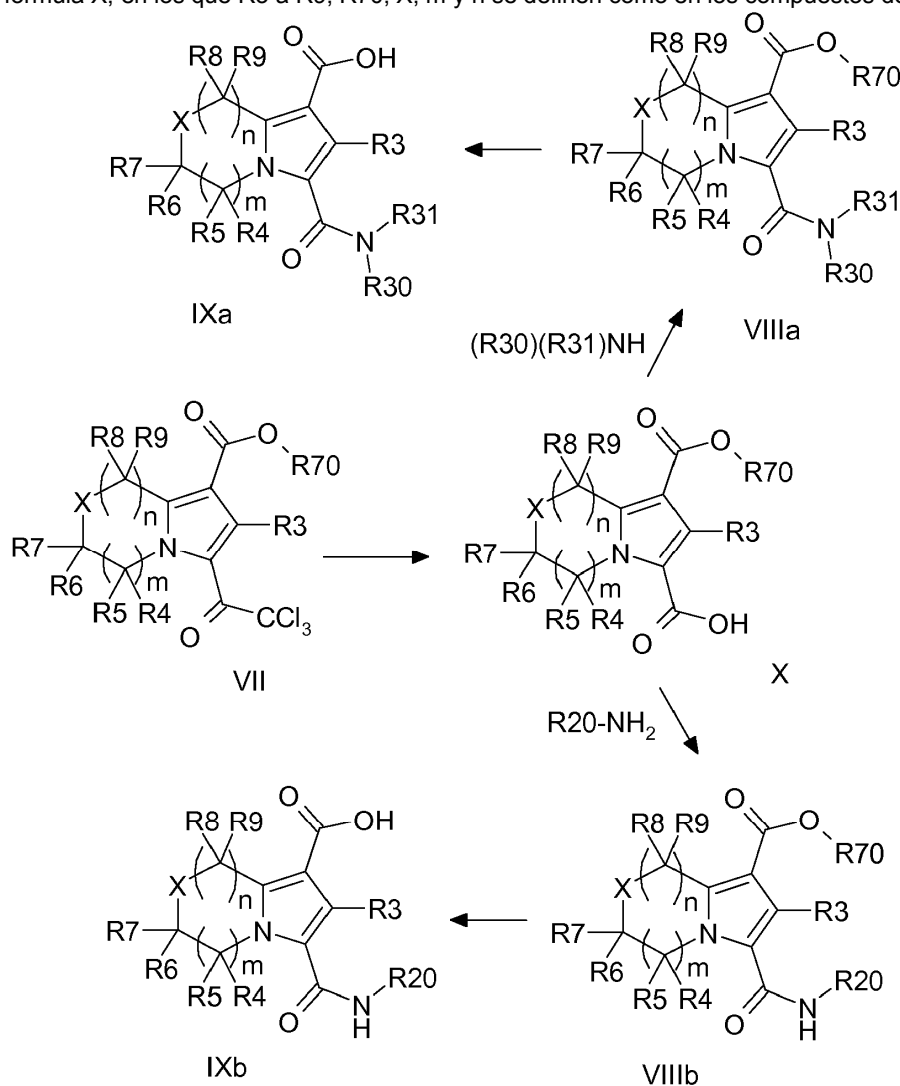


Esquema 3

disolvente inerte, tal como un éter como tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano, para dar los compuestos de las fórmulas VIIIa y VIIIb, respectivamente. El grupo éster R70-O-C(O)- en los compuestos de las fórmulas VIIIa y VIIIb se puede hidrolizar a continuación hasta el grupo ácido carboxílico según procedimientos estándar, por ejemplo mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte tal como agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo una mezcla de agua y un alcohol como metanol o etanol, a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, para dar los compuestos de las fórmulas IXa y IXb, respectivamente.

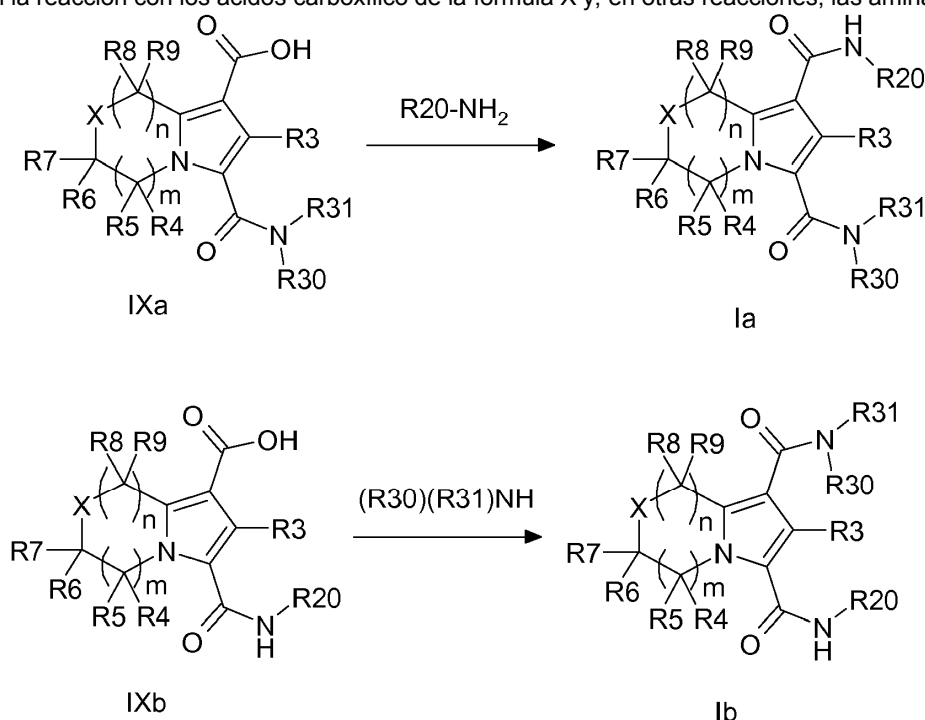
R3 a R9, R70, X, m y n en los compuestos de las fórmulas VIIIa, VIII, IXa y IXb se definen como en los compuestos de la fórmula V. R20, R30 y R31 en los compuestos de las fórmulas VIIIa, VIIIb, IXa y IXb y las aminas de las fórmulas (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> empleadas se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que posteriormente se convierten en los grupos finales.

En otro modo para hacer reaccionar adicionalmente los compuestos de la fórmula VII, que se muestra en el Esquema 4, el grupo tricloroacetilo se convierte en primer lugar en un grupo ácido carboxílico, conversión que se ha descrito en general en la bibliografía, por ejemplo en Hewlett N.M. y cols., Organic Letters 2011, 13, 4550-4553, sin interferir con el grupo éster R70-O-C(O)-. Por ejemplo, mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte, tal como una mezcla de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo una mezcla de agua y un éter como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, se puede alcanzar una hidrólisis quimioselectiva para dar los ácidos carboxílicos de la fórmula X, en los que R3 a R9, R70, X, m y n se definen como en los compuestos de la fórmula V.



Los ácidos carboxílicos de la fórmula X se pueden convertir en las carboxamidas de las fórmulas VIIIa y VIIIb mediante la reacción bien con una amina de la fórmula (R30)(R31)NH o bien con una amina de la fórmula R20-NH<sub>2</sub> según los muchos métodos para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos, por ejemplo por medio de los diversos agentes de acoplamiento de péptidos que son bien conocidos en la especialidad, tales como N,N'-carbonildiazales, carbodiimidas o agentes de acoplamiento basados en uronio, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano, un éter como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, o una amida como dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, opcionalmente en presencia de un agente auxiliar tal como 1-hidroxi-benzotriazol y/o una base tal como una amina terciaria. De manera favorable para la formación de las carboxamidas, un compuesto de la fórmula X se trata con una carbodiimida como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC, EDC, EDCI) y 1-hidroxi-benzotriazol y a continuación con una amina de la fórmula (R30)(R31)NH o R20-NH<sub>2</sub> en una amida como dimetilformamida como disolventes a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C. El grupo éster R70-O-C(O)- en los compuestos de las fórmulas VIIIa y VIIIb se puede hidrolizar a continuación según procedimientos estándar, por ejemplo mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico como ya se ha esbozado anteriormente, para dar los ácidos carboxílicos de las fórmulas IXa y IXb. Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a los compuestos de las fórmulas VIIIa, VIIIb, IXa y IXb y las aminas de las fórmulas (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> que se presentan en los métodos del Esquema 3 se aplican asimismo a estos compuestos que se presentan en los métodos del Esquema 4.

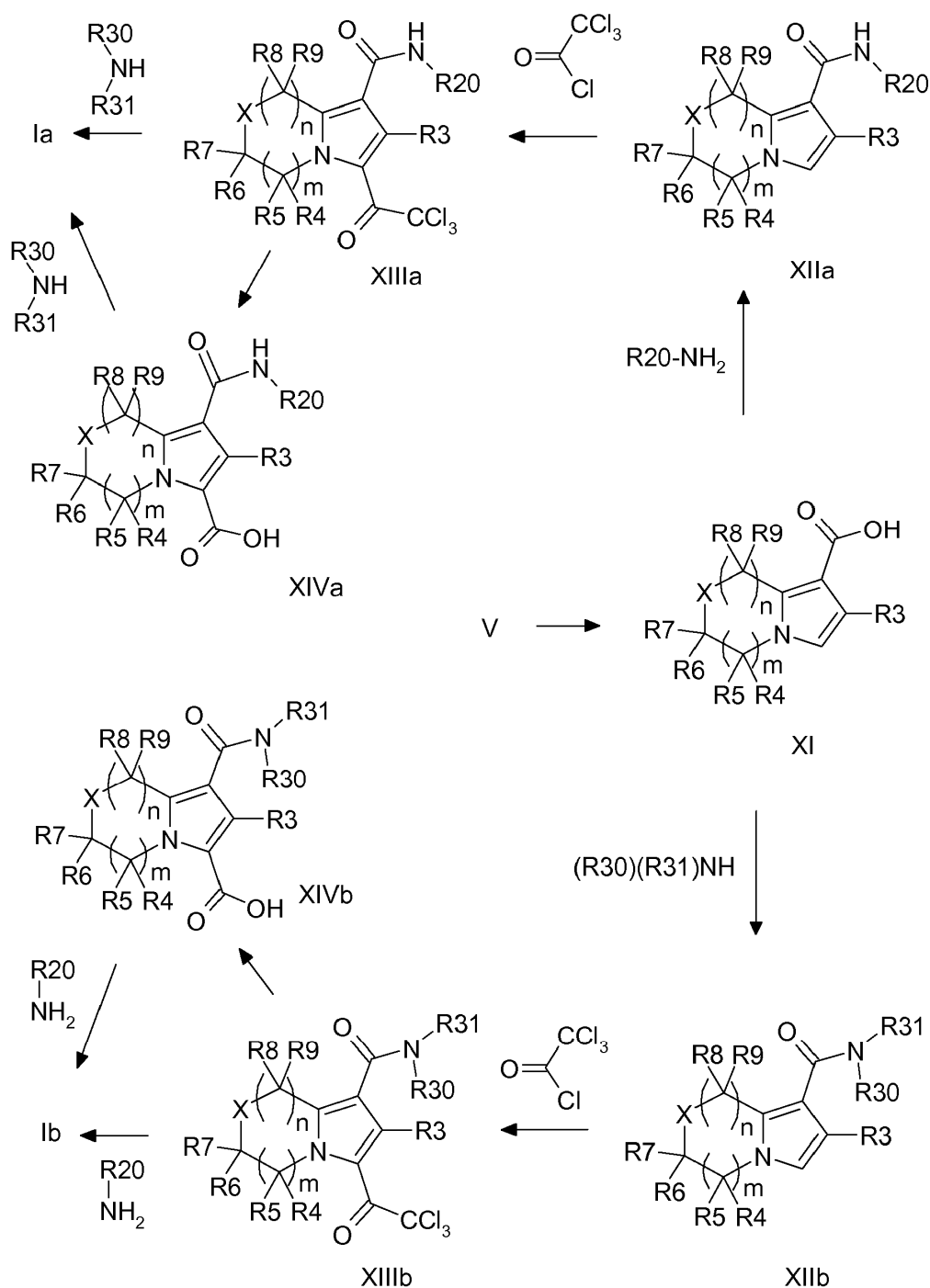
Para la conversión en los compuestos finales de la fórmula I, los ácidos carboxílicos de las fórmulas IXa y IXb, que se han obtenido según cualquiera de los métodos esbozados anteriormente, se hacen reaccionar a continuación con aminas de las fórmulas (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> para dar los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, respectivamente (Esquema 5). Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a la conversión del grupo ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula X en un grupo carboxamida se aplican asimismo a la conversión del grupo ácido carboxílico en los compuestos de las fórmulas IXa y IXb en un grupo carboxamida. Así, por ejemplo, el grupo ácido carboxílico se puede activar por medio de uno de los diversos agentes de acoplamiento de péptidos bien conocidos en la especialidad, tales como un N,N'-carbonildiazol, una carbodiimida o un agente de acoplamiento basado en uronio, opcionalmente en presencia de un agente auxiliar tal como 1-hidroxi-benzotriazol y/o una base tal como una amina terciaria, y a continuación tratar con la amina de la fórmula (R30)(R31)NH o R20-NH<sub>2</sub>. En esta reacción, como en la reacción con los ácidos carboxílicos de la fórmula X y, en otras reacciones, las aminas de las fórmulas



Esquema 5

(R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> también se pueden emplear en la forma de sus sales, por ejemplo como hidrocloreuro o hidrobromuro, y en tal caso se puede añadir una base auxiliar adecuada para la liberación de la amina libre, por ejemplo una amina terciaria como trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o N-metil-morfolina. Se aplica en general a los procedimientos usados en la preparación de los compuestos de la fórmula I que los compuestos de partida y los productos intermedios también se pueden emplear en la forma de sus sales, y los productos intermedios así como los compuestos de la fórmula I también se pueden aislar en la forma de sus sales. Favorablemente, el grupo ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula IXa y IXb se activa como una carbodiimida como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxi-benzotriazol y a continuación se trata con una amina de la fórmula

- (R30)(R31)NH o R20-NH<sub>2</sub> en una amida como dimetilformamida como disolvente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C. Las explicaciones dadas anteriormente con respecto a los compuestos de las fórmulas IXa y IXb y las aminas de las fórmulas (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> que se presentan en los métodos del Esquema 3 se aplican asimismo a estos compuestos que se presentan en los métodos del Esquema 5. En los compuestos de las fórmulas Ia y Ib que se obtienen inicialmente en la reacción de los compuestos de las fórmulas IXa y IXb con las aminas de la fórmula (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub>, cualesquiera grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierten posteriormente en los grupos finales deseados para dar el compuesto de la fórmula Ia o Ib buscado.
- En otro enfoque sintético para la preparación de compuestos de la fórmula I, que se esboza en el Esquema 6, los compuestos de la fórmula V, en los que R3 a R9, R70, X, m y n se definen como anteriormente, se convierten en primer lugar en los ácidos carboxílicos de la fórmula XI. De forma similar a como se esboza anteriormente, la saponificación del grupo éster de ácido carboxílico R70-O-C(O)- se puede realizar, por ejemplo, mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte tal como agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo una mezcla de agua y un alcohol como metanol o etanol, a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C. Para la reacción posterior del compuesto de la fórmula XI con las aminas de las fórmulas R20-NH<sub>2</sub> y (R30)(R31)NH o sus sales para dar los compuestos de las fórmulas XIIa y XIIb, respectivamente, se pueden usar asimismo los métodos esbozados anteriormente. Así, por ejemplo, el compuesto de la fórmula XI se puede activar con un agente activador tal como una carbodiimida como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxi-benzotriazol y a continuación tratar con la amina en un disolvente inerte tal como una amida como dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, opcionalmente en presencia de una base auxiliar tal como una amina terciaria como trietilamina. La reacción de los compuestos de las fórmulas XIIa y XIIb obtenidos con cloruro de tricloroacetilo, por ejemplo en un hidrocarburo clorado como diclorometano a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C, proporciona los compuestos de las fórmulas XIIIa y XIIIb.



Esquema 6

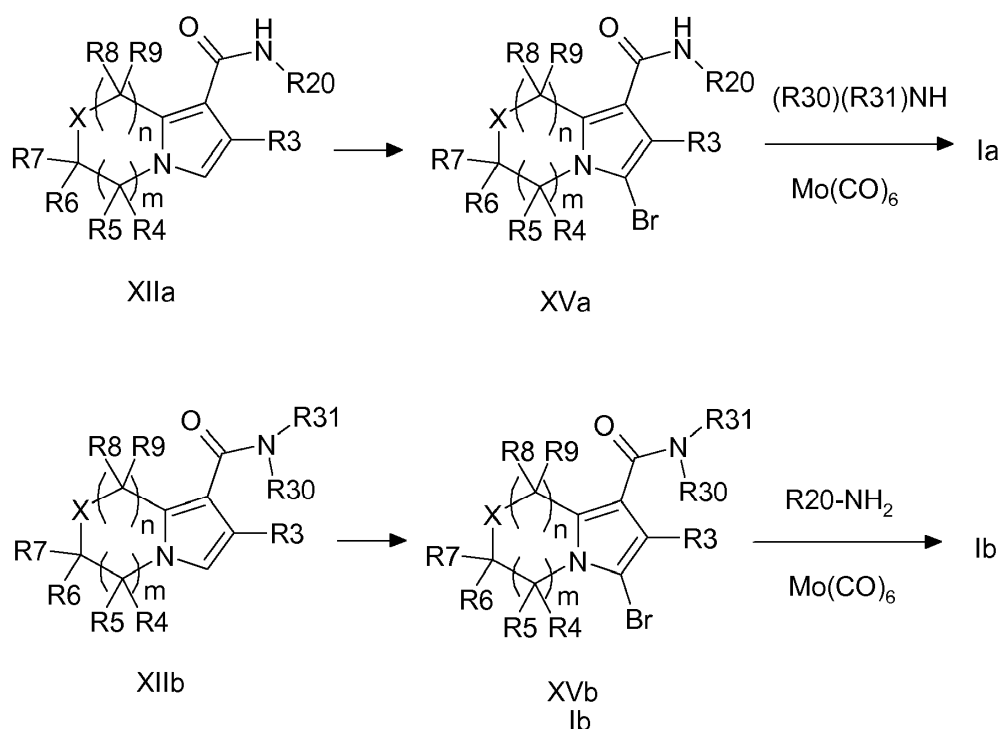
Los compuestos de las fórmulas XIIIa y XIIIb se pueden convertir en las bisamidas de las fórmulas Ia y Ib bien al hacerlas reaccionar con la amina de la fórmula (R30)(R31)NH o R20-NH<sub>2</sub>, respectivamente, como se esboza anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de la fórmula VII con estas aminas, por ejemplo en un éter como tetrahydrofurano como disolvente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, o bien convirtiendo en primer lugar el grupo tricloroacetilo en un grupo ácido carboxílico, por ejemplo mediante la reacción con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte, tal como una mezcla de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo una mezcla de agua y un éter como tetrahydrofurano, a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, para dar los compuestos de las fórmulas XIVa y XIVb, y a continuación activar el compuesto de la fórmula XIVa o XIVb y tratarlo con la amina de la fórmula (R30)(R31)NH o R20-NH<sub>2</sub>, respectivamente, por ejemplo mediante la metodología de la carbodiimida esbozada anteriormente, tal como por medio de hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxi-benzotriazol en un disolvente como dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 20°C a

aproximadamente 60°C. R3 a R9, X, n y m en los compuestos de las fórmulas XI, XIIa, XIIb, XIIIa, XIIIb, XIVa y XIVb se definen como en los compuestos de la fórmula V. R20, R30 y R31 en los compuestos de las fórmulas XIIa, XIIb, XIIIa, XIIIb, XIVa y XIVb, los compuestos de la fórmula Ia y Ib obtenidos inicialmente y las aminas de las fórmulas (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> empleadas en las reacciones representadas en el Esquema 6 se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente los grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que posteriormente se convierte en los grupos finales.

5

10

En un enfoque adicional para la preparación de los compuestos de la fórmula I, que se esboza en el Esquema 7, las carboxamidas de las fórmulas XIIa y XIIb se broman en primer lugar con N-bromo-succinimida en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo clorado como diclorometano a temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente 30°C para dar los compuestos bromados de las fórmulas XVa y XVb, que a continuación se someten a una aminocarbonilación catalizada por metales de transición para dar los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, respectivamente.



15

Esquema 7

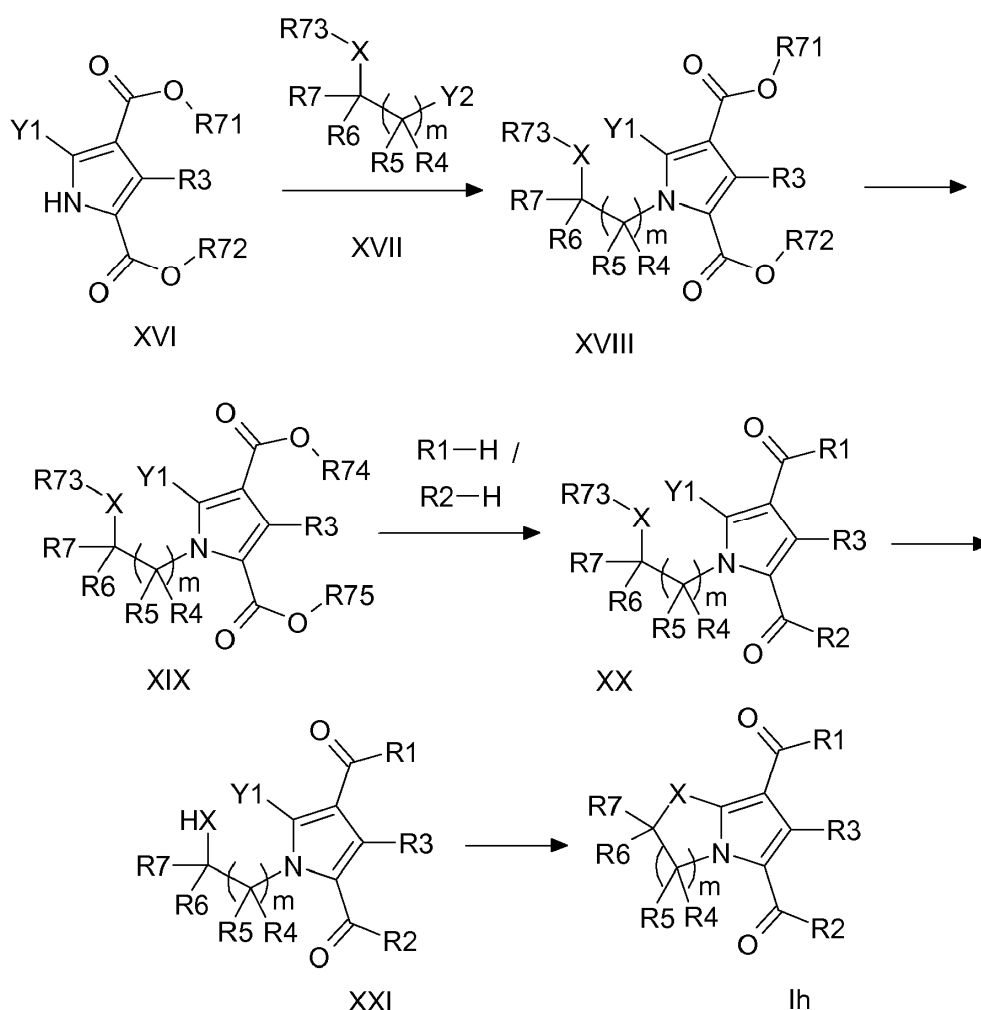
20

25

30

R3 a R9, X, n y m en los compuestos de las fórmulas XVa y XVb se definen como en los compuestos de la fórmula V. R20, R30 y R31 en los compuestos de las fórmulas XVa y XVb, los compuestos de la fórmula Ia y Ib obtenidos inicialmente y las aminas de las fórmulas (R30)(R31)NH y R20-NH<sub>2</sub> empleadas en las reacciones representadas en el Esquema 7 se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierten posteriormente en los grupos finales. La aminocarbonilación se puede llevar a cabo favorablemente con un carbonilo metálico como fuente de monóxido de carbono, por ejemplo hexacarbonilo de molibdeno Mo(CO)<sub>6</sub>, y la amina de la fórmula R20-NH<sub>2</sub> o (R30)(R31)NH en presencia de un catalizador de paladio como trans-di-(μ-acetato)bis[2-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) y una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un disolvente tal como un éter como tetrahidrofuran o dioxano a temperaturas de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C bajo presión e irradiación de microondas, análogamente al procedimiento descrito en Wannberg J. y cols., J. Org. Chem. 2003, 68, 5750-5753.

Una síntesis alternativa de compuestos de la fórmula I en los que el número n es 0 y el grupo X es oxígeno o azufre, en particular oxígeno, es decir compuestos de la fórmula Ih que se esboza en el Esquema 8, parte de diésteres de ácido 5-halo-pirrol-2,4-dicarboxílico

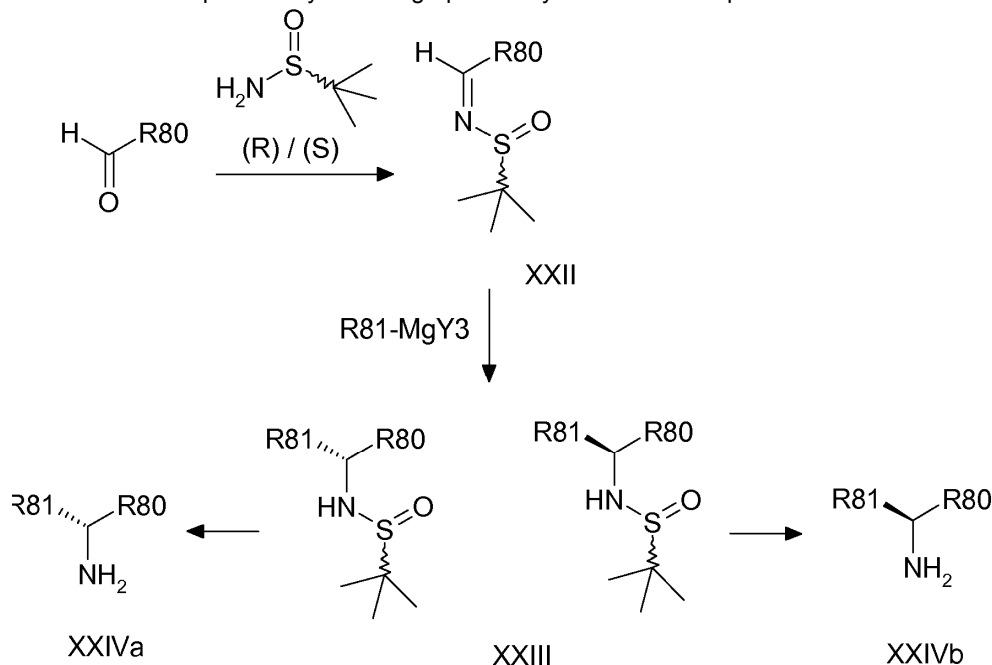


Esquema 8

de la fórmula XVI, que se pueden obtener a partir de diésteres de ácido pirrol-2,4-dicarboxílico respectivos que no están sustituidos en la posición 5 del anillo, mediante halogenación con N-cloro-succinimida o N-bromo-succinimida según se describe en el documento US 2004/0209886. El compuesto de la fórmula XVI se alquila en el átomo de nitrógeno de anillo con un compuesto de la fórmula XVII bajo condiciones estándar para tales alquilaciones, por ejemplo en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una cetona como acetona o metil-etil-cetona a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, para dar un compuesto de la fórmula XVIII. El grupo Y2 en los compuestos de la fórmula XVII es un grupo de salida nucleófilamente sustituible, por ejemplo halógeno tal como bromo o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo. En los compuestos de las fórmulas XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI y I, los grupos R4 a R7 se definen como en los compuestos de la fórmula I, el grupo R3 es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el grupo X es oxígeno o azufre, en particular oxígeno, el número m es 1 o 2, el grupo Y1 es cloro o bromo, y el grupo R73 es un grupo protector adecuado, por ejemplo terc-butilo o un grupo trialquilsilanilo como trimetilsilanilo, triisopropilsilanilo o terc-butil-dimetilsilanilo. Los grupos R71 y R72 en los compuestos de las fórmulas XVI y XVIII pueden ser grupos alquilo tales como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como etilo, por ejemplo, y pueden ser idénticos o diferentes. En particular, para la síntesis de compuestos de la fórmula I en los que los dos grupos R1 y R2 son idénticos, los grupos R71 y R72 pueden ser idénticos y los grupos éster R71-O-C(O)- y R72-O-C(O)- en el compuesto de la fórmula XVIII se pueden hidrolizar simultáneamente, por ejemplo mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte tal como agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo una mezcla de agua y un alcohol como etanol o isopropanol, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C en el caso de los ésteres etílicos, para dar un compuesto de la fórmula XIX en el que los grupos R74 y R75 son hidrógeno, es decir los grupos R74-O-C(O)- y R75-O-C(O)- son grupos ácido carboxílico. Bajo condiciones adecuadas, los grupos éster en los compuestos de la fórmula XVIII, en los que R71 y R72 son idénticos o diferentes, se pueden hidrolizar secuencialmente o selectivamente, para dar un compuesto de la fórmula XIX en el que uno de los grupos R74 y R75 es hidrógeno, es decir uno de los grupos éster en el compuesto de la fórmula XVIII se convierte en un grupo ácido carboxílico, y el otro se define como el grupo respectivo en el compuesto de la fórmula XVIII, es decir el otro de los grupos éster se mantiene. El grupo o los grupos ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula XIX se hacen reaccionar con una amina de la fórmula R1-H y/o una

amina de la fórmula R2-H para dar las bis-carboxamidas de la fórmula XX. En los compuestos de las fórmulas XX y XXI, las aminas de las fórmulas R1-H y R2-H empleadas y en los compuestos de la fórmula I<sub>h</sub> obtenidos inicialmente los grupos R1 y R2 se definen como en los compuestos de la fórmula I, es decir uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro es el grupo (R30)(R31)N-, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierten posteriormente en los grupos finales, en donde los grupos R1 y R2 pueden ser idénticos o diferentes, y en una realización de la invención son idénticos. Para la conversión en las carboxamidas, el grupo o los grupos ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula XIX se pueden activar como se esboza anteriormente para otras formaciones de amida, por ejemplo según la metodología de la carbodiimida mediante el tratamiento con hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y un N-hidroxi-triazol tal como 1-hidroxi-benzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol en un disolvente como dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C. En el caso de que esté presente un grupo ácido carboxílico y uno éster en el compuesto de la fórmula XIX, después de la conversión del grupo ácido carboxílico en un grupo carboxamida el grupo éster se puede hidrolizar y el grupo ácido carboxílico obtenido se puede hacer reaccionar asimismo con una amina, que puede ser diferente de la amina empleada en la primera formación de amida, para dar un compuesto de la fórmula XX en el que ambos grupos R1-C(O)- y R2-C(O)- son grupos amida. En caso de que se obtenga una mezcla de compuestos después de la reacción o reacciones de amidación, los compuestos individuales se pueden separar mediante cromatografía. La desprotección del resto R73-X- en el compuesto de la fórmula XX, por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C en el caso de un grupo protector trialkilsilano, proporciona un compuesto de la fórmula XXI, cuya ciclación, por ejemplo mediante el tratamiento con una base tal como un carbonato de metal alcalino como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida como dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C bajo irradiación con microondas, proporciona a continuación el compuesto de la fórmula I<sub>h</sub>.

Las aminas de las fórmulas R20-NH<sub>2</sub> y (R30)(R31)NH, que se usan como compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, están disponibles comercialmente o se han descrito en la bibliografía o se pueden sintetizar según diversos procedimientos para la síntesis de tales compuestos descritos en la bibliografía. A modo de ejemplo, en lo siguiente se esbozan algunos procedimientos por los que se pueden preparar tales aminas. Por ejemplo, aminas quirales de las fórmulas XXIVa y XXIVb, que pueden ser aminas de la fórmula R20-NH<sub>2</sub> en las que R20 es (R21)(R22)(R23)C- y R23 es hidrógeno, o aminas de la fórmula (R30)(R31)NH en las que R30 es hidrógeno, R31 es (R32)(R33)(R34)C- y R32 es hidrógeno, por ejemplo, se pueden preparar análogamente a la síntesis de Ellman con la ayuda de la (R)- o (S)-terc-butilsulfonamida enantiopura de la fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-S(O)-NH<sub>2</sub> (cf. Ellman J.A. y cols., Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984-995; Morton D. y cols., Tetrahedron 2006, 62, 8869-8905), según se esboza en los Esquemas 9 y 10. Los grupos R80 y R81 en los compuestos

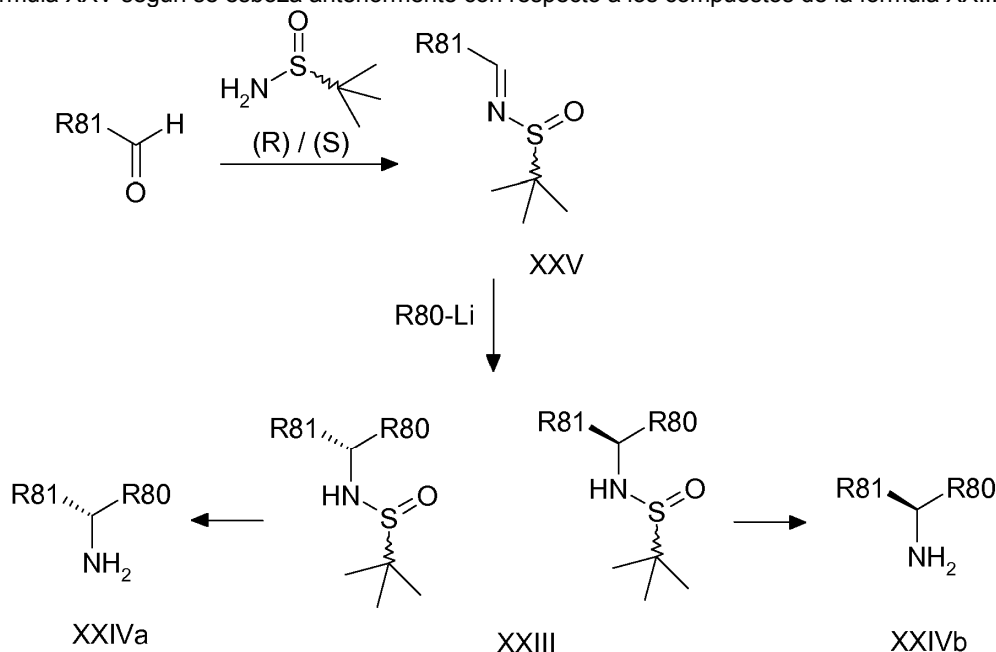


de las fórmulas XXII, XXIII, XXIVa y XXIVb y las fórmulas R80-C(O)-H y R81-MgY3 se definen como R21 y R22, o como R33 y R34, en donde R21, R22, R33 y R34 se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierten posteriormente en los grupos finales.



Por ejemplo, partiendo de un aldehído de la fórmula R80-C(O)-H, en particular un aldehído aromático en el que R80 es un grupo fenilo o un grupo heterociclo aromático no sustituido o sustituido, mediante la reacción con una (R)- o (S)-terc-butilsulfonamida enantiopura en presencia de un catalizador tal como un compuesto ácido como hidrogenosulfato potásico en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo como tolueno a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, se pueden obtener N-terc-butilsulfoniliminas enantiopuras de la fórmula XXII, que se pueden hacer reaccionar con reactivos de Grignard de la fórmula R81-MgY3, en los que Y3 es halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y R81 en particular es un grupo alifático o alicíclico, por ejemplo un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo, en un disolvente inerte tal como un éter como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, por ejemplo a aproximadamente -80°C, para dar los productos intermedios de la fórmula XXIII, que pueden ser una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros individuales de la fórmula XXIII, que se pueden separar mediante cromatografía, se pueden convertir a continuación en las aminas quirales de la fórmula XXIVa o XXIVb o sus sales, por ejemplo sus hidrocloruros, mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno en un alcohol como metanol o ácido trifluoroacético en un hidrocarburo clorado como diclorometano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30° (Esquema 9).

En otro métodos, partiendo de un aldehído de la fórmula R81-C(O)-H, en particular un grupo aldehído alifático o alicíclico en el que R81 es un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo, por ejemplo, mediante la reacción con (R)- o (S)-terc-butilsulfonamida enantiopura, se pueden obtener las N-terc-butilsulfoniliminas enantiopuras de la fórmula XXV según se esboza anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula XXII.



Esquema 10

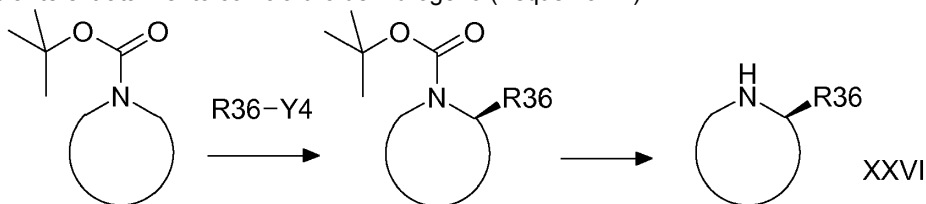
La reacción de un compuesto de la fórmula XXV con un compuesto de organolitio de la fórmula R80-Li, en el que R80 es en particular un grupo aromático como un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático no sustituido o sustituido y que se puede obtener a partir de los halogenuros respectivos, por ejemplo compuestos de la fórmula R80-Br, mediante el tratamiento con un compuesto de organolitio tal como n-butil-litio en un disolvente inerte tal como un éter como éter dietílico o tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente -20°C a aproximadamente -80°C, en un disolvente inerte tal como un éter como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, por ejemplo a aproximadamente -80°C, proporciona el productos intermedio de la fórmula XXIII, que puede ser una mezcla de diastereoisómeros. Como en el caso de su síntesis a partir del compuesto de la fórmula XXII, los diastereoisómeros de la fórmula XXIII individuales, que se pueden separar mediante cromatografía, se pueden convertir a continuación en las aminas quirales de la fórmula XXIVa o XXIVb o sus sales, por ejemplo sus hidrocloruros, mediante el tratamiento con un ácido tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético (Esquema 10).

Las aminas racémicas de la fórmula (R80)(R81)CH-NH<sub>2</sub>, en las que R80 y R81 se definen como en los compuestos de la fórmula XXIVa y XXIVb, se pueden preparar a partir de nitrilos de la fórmula R80-CN o R81-CN mediante la reacción con un reactivo de Grignard de la fórmula R81-MgY3 o R80-MgY3, respectivamente, en el que Y3 es halógeno, por ejemplo cloro o bromo, en un disolvente inerte tal como un éter como tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente 30°C, y la reducción in situ del producto intermedio de imina de la fórmula (R80)(R81)C=NH con un hidruro complejo, por ejemplo borohidruro sódico, a temperaturas de

aproximadamente  $-80^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ . Si se desea, una mezcla de formas estereoisómeras de una amina tal como un racemato se puede separar en los estereoisómeros individuales mediante técnicas convencionales, tal como mediante cromatografía, por ejemplo sobre una fase quiral, o mediante formación de sal con un ácido carboxílico o ácido sulfónico enantiopuro y cristalización fraccionada de sales diastereoisómeras.

Las aminas secundarias de la fórmula  $(\text{R}30)(\text{R}31)\text{NH}$ , en las que R30 es diferente de hidrógeno, se pueden preparar a partir de aminas de la fórmula  $\text{R}31\text{-NH}_2$ , incluyendo aminas enantiopuras y racémicas de la fórmula  $(\text{R}80)(\text{R}81)\text{CH-NH}_2$ , por ejemplo, mediante la reacción con un compuesto de la fórmula R30-Y4, en el que R30 se define como en los compuestos de la fórmula I excepto para la indicación hidrógeno, e Y4 es un grupo de salida nucleófilamente sustituible, por ejemplo halógeno como bromo, en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como una amina terciaria como trietilamina a temperaturas de aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $80^{\circ}\text{C}$ , o mediante cualquiera de los otros métodos para la alquilación de aminas bien conocidos en la especialidad, por ejemplo mediante la reacción con un aldehído y la reducción de la imina que se obtiene inicialmente.

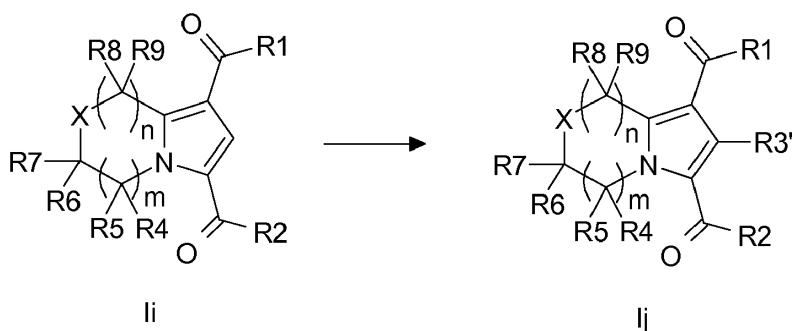
Como otro ejemplo de la preparación de aminas que se pueden emplear en la síntesis de compuestos de la fórmula I, se puede mencionar la formación de ciertas aminas de la fórmula  $(\text{R}30)(\text{R}31)\text{NH}$  en las que R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un heterociclo sustituido con R36. Por ejemplo, aminas enantiopuras de este tipo que son heterociclos saturados que no comprenden un heteroátomo de anillo adicional y que soportan en un átomo de carbono de anillo en la posición 2 un sustituyente R36 que es un grupo fenilo o un grupo heterociclo aromático Het3 no sustituido o sustituido, es decir compuestos de la fórmula XXVI, en particular pirrolidinas que soportan tal sustituyente R36 en la posición 2 del anillo, se pueden obtener a partir del respectivo heterociclo protegido con N-terc-butoxicarbonilo, por ejemplo N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina, análogamente al procedimiento descrito en el documento WO 2008/053319 mediante la desprotonación con sec-butil-litio en presencia de (-)-esparteína, el tratamiento con cloruro de cinc, la reacción con un compuesto de la fórmula R36-Y4, en el que R36 es un grupo fenilo o un grupo Het3 aromático no sustituido o sustituido e Y4 es un grupo de salida nucleófilamente sustituible, por ejemplo halógeno como bromo, en presencia de un compuesto de paladio tal como acetato de paladio y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio en un disolvente inerte tal como un éter como terc-butil-metil-éter a temperaturas de aproximadamente  $-80^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ , y la escisión del grupo protector, por ejemplo mediante el tratamiento con cloruro de hidrógeno (Esquema 11).



Esquema 11

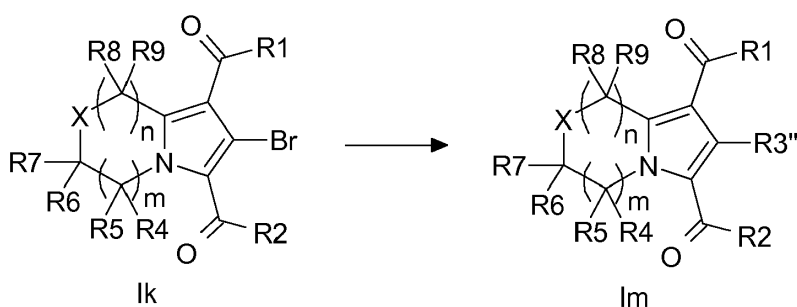
Para obtener compuestos adicionales de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y Ih, cuya síntesis se esboza anteriormente, se pueden llevar a cabo diversas transformaciones de grupos funcionales bajo condiciones estándar en compuestos de la fórmula I obtenidos como se describe anteriormente, y en productos intermedios y compuestos de partida de la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Tales transformaciones se pueden realizar en particular con grupos funcionales presentes en los grupos R20, R30 y R31, en el caso de que R20 se presente en R1 y R30 y R31 se presente en R2 así como en el caso de que R20 se presente en R2 y R30 y R31 se presente en R1. Algunos ejemplos de tales transformaciones se esbozan brevemente en lo siguiente.

Para la preparación de compuestos de la fórmula I en los que R3 es halógeno, es decir compuestos de la fórmula Ij en los que R3' es halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo, en particular cloro o bromo, compuestos respectivos de la fórmula I en los que R3 es hidrógeno, es decir compuestos de la fórmula li, se pueden halogenar, por ejemplo mediante el tratamiento con una N-halo-succinimida como N-cloro-succinimida o N-bromo-succinimida en un hidrocarburo clorado como diclorometano o cloroformo a temperaturas de aproximadamente  $-80^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $50^{\circ}\text{C}$ , o mediante el tratamiento con una sal de N-fluoro-piridinio como triflato de 2,6-dicloro-1-fluoro-piridinio (Esquema 12). R1, R2, R4 a R9, X, m y n en los compuestos de las fórmulas li y lj se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierten posteriormente en los grupos finales.



Esquema 12

Para la preparación de compuestos de la fórmula I en los que R3 es alquilo, es decir compuestos de la fórmula Im en los que R3'' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en particular metil o etilo, compuestos respectivos de la fórmula Ik se pueden hacer reaccionar con un reactivo de tetraalquilestaño (Sn((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil)<sub>4</sub>) en presencia de un catalizador tal como un compuesto de paladio como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C (Esquema 13), análogamente al procedimiento para la sustitución de átomos de bromo en anillos aromáticos por grupos alquilo descrito en Macdonald, S.J.F. y cols., J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1987, 1528-1530, por ejemplo. R1, R2, R4 a R9, X, m y n en los compuestos de las fórmulas Ik y Ij se definen como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presente grupos funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que se convierten posteriormente en los grupos finales.



Esquema 13

Los grupos hidroxilo y los grupos amino, incluyendo átomos de nitrógeno de anillo en heterociclos que se pueden acilar, en compuestos de la fórmula I obtenidos como se describe anteriormente, y en productos intermedios y compuestos de partida, se pueden acilar, es decir convertir en grupo aciloxi y grupos acilamino, respectivamente, que también se pueden denominar grupos éster de ácido carboxílico y grupos carboxamida, mediante el tratamiento con un derivado de ácido carboxílico reactivo como un cloruro de ácido carboxílico, que se puede obtener a partir de un ácido carboxílico con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o con un anhídrido de ácido carboxílico, o con un ácido carboxílico en presencia de un agente activador de forma similar a como ya se describió anteriormente, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento tal como un N,N'-carbonildiazol como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC), o un agente de acoplamiento basado en uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo como tolueno, un hidrocarburo clorado como diclorometano, un éter como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, o una amida como dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, generalmente en presencia de una base, tal como una amina terciaria como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica. En tales reacciones de acilación, se puede añadir un catalizador de acilación como 4-dimetilaminopiridina. De forma similar, los grupos amino se pueden sulfonilar para dar grupos sulfonilamino mediante la reacción con derivados de ácidos sulfónicos activados tales como cloruros de ácido sulfónico.

Los grupo hidroxilo se pueden eterificar, por ejemplo mediante la alquilación o arilación con un compuesto halogenado como un bromuro o yoduro o con un compuesto de sulfonilo, generalmente en presencia de una base, tal como un carbonato de metal alcalino como carbonato potásico o carbonato de cesio o una amida como bis(trimetilsilil)amida sódica en un disolvente inerte tal como una amida como dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona o una cetona como acetona o butan-2-ona o un éter como tetrahidrofurano, o con un alcohol bajo las condiciones de la reacción

de Mitsunobu en presencia de una fosfina como trifenilfosfina o tributilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. Los grupos éter se pueden convertir en grupos hidroxilo mediante métodos estándar para la escisión de éteres, por ejemplo en el caso de grupos metoxi sobre anillos fenílicos y anillos heterocíclicos aromáticos favorablemente mediante el tratamiento con yoduro de trimetilsililo en un disolvente inerte como acetonitrilo.

Mediante el tratamiento con un agente halogenante adecuado, los átomos de hidrógeno en átomos de carbono se pueden reemplazar por átomo de halógeno para dar haluros, y los grupos funcionales oxigenados como grupos hidroxilo se pueden convertir en haluros. Los átomos de halógeno se pueden reemplazar por una variedad de grupos en reacciones de sustitución, que también pueden ser reacciones catalizadas por metales de transición. Por ejemplo, haluros tales como bromuros se pueden convertir en alquilmercaptocompuestos mediante el tratamiento con alquilmercaptanos en presencia de una base, o con sales de alquilmercaptanos como sus sales sódicas, en un disolvente inerte tal como una amida como dimetilformamida, o en nitrilos mediante el tratamiento con cianuros de metales alcalinos, cianuro de trimetilsililo o, en el caso de bromuros aromáticos, cianuro de cobre, reacción posterior que se puede realizar en un disolvente inerte tal como dimetilsulfóxido bajo irradiación con microondas, o en otros haluros mediante intercambio de halógeno. En lugar de haluros, en reacciones para la preparación de tales compuestos también se pueden emplear sulfoniloxicompuestos que se pueden obtener a partir de hidroxilados con cloruros de sulfonilo tales como cloruro de metanosulfonilo, por ejemplo.

Los grupos amino, incluyendo átomos de nitrógeno de anillo en heterociclos que pueden soportar un átomo de hidrógeno o sustituyentes, tales como átomos de nitrógeno de anillo en anillos de pirrolidina y anillos de piperidina unidos a través de un átomo de carbono de anillo, o en anillos de piperacina o anillos de tetrazol, por ejemplo, se pueden modificar bajo condiciones estándar para la alquilación, por ejemplo mediante la reacción con un compuesto halogenado o mediante aminación reductiva con un compuesto carbonílico. Las mezclas de productos obtenidas en tales reacciones se pueden separar mediante cromatografía. De forma similar, el átomo de nitrógeno en un grupo sulfonamida  $H_2N-S(O)_2-$  se puede alquilar, por ejemplo con un haluro en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino como hidróxido potásico, para dar sulfonamidas N-monosustituidas y N,N-disustituidas.

Los grupos éster de ácido carboxílico se pueden hidrolizar bajo condiciones ácidas o básicas, por ejemplo mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte tal como agua o un alcohol como metanol, etanol o isopropanol o un éter como tetrahidrofurano o dioxano o mezclas de los mismos, para dar ácidos carboxílicos. Los grupos ácido carboxílico se pueden activar o convertir en un derivado reactivo según se esboza anteriormente, y se pueden hacer reaccionar con un alcohol o con amoníaco o una amina para dar un éster o una amida, respectivamente. Los grupos nitrilo se pueden hidrolizar hasta grupos amida y grupos ácido carboxílico y reducir hasta grupos aminometilo.

Los grupos ácido carboxílico, los grupos éster de ácido carboxílico y los grupos cetona y los grupos aldehído se pueden reducir, por ejemplo con hidruros complejos tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro sódico, y hacer reaccionar con compuestos de Grignard y otros compuestos organometálicos para dar compuestos hidroxilados. Los grupos hidroxilo se pueden oxidar hasta grupos oxo por medio de clorocromato de piridinio o la reacción del peryodiano de Dess-Martin, por ejemplo. Los átomos de azufre en alquilmercaptocompuestos y heterociclos azufrados se pueden oxidar con un peróxido como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar restos sulfóxido (S(O)) o sulfona (S(O)<sub>2</sub>).

Todas estas reacciones, que se pueden usar en la preparación de los compuestos de la fórmula I, son conocidas de por sí y se pueden llevar a cabo de un modo familiar para un experto en la especialidad según, o análogamente a, procedimientos que se describen en la bibliografía estándar, por ejemplo en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Tieme; u *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, y las referencias señaladas en las mismas.

Como ya se ha indicado, puede ser ventajoso o necesario en todas las reacciones que se llevan a cabo en la preparación de los compuestos de la fórmula I proteger temporalmente grupos funcionales o tenerlos presentes inicialmente en la forma de grupos precursores, y más tarde desprotegerlos o convertirlos en los grupos deseados. Estrategias de síntesis apropiadas y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados para el caso respectivo son conocidos por el experto en la especialidad y se pueden encontrar en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, por ejemplo. Ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo, por ejemplo éteres bencilícos de compuestos hidroxilados y ésteres bencilícos de ácidos carboxílicos, de los que el grupo bencilo se puede retirar mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo, por ejemplo ésteres terc-butílicos de ácidos carboxílicos, de los que el grupo terc-butilo se puede retirar mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo, por ejemplo éster y amidas de compuestos hidroxilados y aminocompuestos, que se pueden escindir mediante hidrólisis ácida o básica, grupos protectores alcoxycarbonilo, por ejemplo derivados terc-butoxicarbonílicos de aminocompuestos, que se pueden escindir mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético, o derivados benciloxycarbonílicos de aminocompuestos, que se pueden escindir mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio. Ejemplos de

precursores que se pueden mencionar son átomos de halógeno que se pueden reemplazar por mucho otros grupos según se esboza anteriormente, o grupos nitro que se pueden convertir en grupos amino, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica.

5 Como es habitual y se aplica a todas las reacciones realizadas en el transcurso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I, detalles apropiados de las condiciones aplicadas en un procedimiento de preparación específico, incluyendo el disolvente, una base o un ácido, la temperatura, el orden de adición, las relaciones molares y otros parámetros, son elegidos normalmente por el experto en vista de las características de los compuestos de partida y el compuesto elegido y las otras particularidades del caso específico. Como es sabido por el experto, no todos los procedimientos descritos en la presente serán adecuados del mismo modo para la preparación de todos los compuestos de la fórmula I y sus productos intermedios, y se tienen que hacer adaptaciones. En todos los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I, el tratamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto se realiza según métodos normales conocidos por el experto que incluyen, por ejemplo, desactivación de una mezcla de reacción con agua, ajuste hasta un cierto pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía incluyendo cromatografía de líquidos de alto rendimiento HPLC). Además, para la caracterización de los productos, se usan métodos habituales tales como NMR, IR y espectroscopía de masas.

20 Otra materia divulgada son los nuevos compuestos de partida y productos intermedios que se presentan en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VII, VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, X, XI, XIIa, XIIb, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb, XVa, XVb, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIVa, XXIVb, XXV, XXVI y las aminas de las fórmulas R20-NH<sub>2</sub> y (R30)(R31)NH, en donde R1 a R9, R20, R30, R31, R36, R70 a R75, R80, R81, X, Y1 a Y4, m y n se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales, y su uso como productos intermedios o compuestos de partida sintéticos. Todas las explicaciones, generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de números y grupos dadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican correspondientemente a dichos productos intermedios y compuestos de partida. En particular, los nuevos compuestos de partida y productos intermedios específicos se describen en la presente. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica son una materia de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, adicionalmente en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I inhiben canales iónicos TASK, especialmente TASK-1, y en una realización de la invención tienen propiedades favorables adicionales, por ejemplo exhiben un perfil farmacocinético favorable, son selectivos para TASK-1, o carecen de propiedades proarrítmicas, en particular no inhiben sustancialmente el canal hERG, como se puede observar en las pruebas farmacológicas descritas posteriormente y en otras pruebas farmacológicas que son conocidas para un experto en la especialidad, incluyendo modelos animales en los que el efecto de los compuestos se puede determinar ex vivo o in vivo. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptable son por lo tanto compuestos farmacéuticamente activos valiosos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente activas se pueden usar en particular para bloquear canales TASK-1 con el objetivo de tratar enfermedades mediadas por TASK-1, incluyendo trastornos que están provocados por la activación de canales TASK-1 o por canales TASK-1 activados, y también trastornos en los que aparecen daños relacionados con TASK-1 secundarios a otra causa primaria, y más generalmente en trastornos en los que se pretende una inhibición de TASK-1 por parte del médico para mejorar el estado del paciente. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden emplear en casos en los que solo se pretende una cierta inhibición parcial de la actividad de TASK-1, por ejemplo mediante una dosificación baja. Se ha de entender que el tratamiento de enfermedades significa tanto la terapia de cambios o disfunciones patológicos existentes del organismo o de síntomas existentes con el objetivo de mitigar, aliviar o curar, como la profilaxis o prevención de cambios o disfunciones patológicos del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son sensibles a los mismos y que necesiten tal profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su presencia o de una atenuación en el caso de su presencia. Por ejemplo, en pacientes que debido a sus antecedentes son sensibles a arritmias cardíacas, por medio del tratamiento médico profiláctico o preventivo se puede evitar la presencia o reaparición de arritmias o se puede disminuir su grado y secuelas. El tratamiento de enfermedades se puede producir tanto en casos agudos como en casos crónicos.

55 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento, incluyendo la terapia y la prevención de arritmias, en particular arritmias auriculares, taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular, y daños secundarios de los mismos, por ejemplo apoplejía. Más específicamente, se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de arritmias que responden a los cambios en conformación del potencial de acción, principalmente una prolongación del potencial de acción, que se induce por el bloqueo de TASK-1. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para finalizar una fibrilación auricular o aleteo auricular existentes y restaurar el ritmo sinusal. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables reducen la propensión a un nuevo desarrollo de episodios de fibrilación auricular, y así son adecuados para el tratamiento profiláctico mediante el mantenimiento del ritmo sinusal (control del ritmo). Las sustancias carecen de un riesgo proarrítmico ventricular.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también son adecuados para el tratamiento, incluyendo la terapia y la prevención, de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, apnea central del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquidos, impulso respiratorio central alterado, muerte súbita infantil, hipoxia posoperatoria, apnea posoperatoria, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de ventilación mecánica a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia o hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y síndrome de hipoventilación por obesidad. También se pueden usar como un estimulante respiratorio para el tratamiento, incluyendo la terapia y la prevención, de depresión respiratoria, tal como depresión respiratoria asociada con la anestesia o sedaciones mínimas para pequeñas intervenciones o con propósitos de diagnóstico, para el tratamiento de la depresión respiratoria provocada por opioides en el tratamiento del dolor, por ejemplo en el cáncer o cuidados paliativos, y para la retirada de la ventilación mecánica a largo plazo.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también son adecuados para el tratamiento, incluyendo la terapia y la prevención, de una función motriz alterada y de enfermedades asociadas con una función motriz deteriorada. Se pueden usar para el tratamiento de alteraciones de la función motriz craneal, por ejemplo para el tratamiento de disfagia, sialorrea, disartria, paresia facial e hipomimia, así como para el tratamiento de alteraciones de la función motriz periférica, en enfermedades tales como apoplejía, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, demencia y enfermedades neuromusculares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además para el tratamiento, incluyendo la terapia y la prevención, de trastornos inflamatorios, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, trastornos inmunomoduladores, trastornos inmunomoduladores del sistema nervioso central, enfermedades autoinmunitarias y esclerosis múltiple.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en animales, en particular en mamíferos, específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o un medicamento por sí mismos, en mezclas entre sí, o en la forma de composiciones farmacéuticas. Una materia de la presente invención también son los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso como un producto farmacéutico. Una materia de la presente invención también son composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, en una dosis eficaz para el uso deseado, y un portador farmacéuticamente aceptable, es decir uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos, o no peligrosos, y opcionalmente uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos. Una materia de la presente invención también son los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, incluyendo el tratamiento de una cualquiera o más de las susodichas enfermedades, por ejemplo arritmias, arritmias auriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, función motriz alterada, disfagia, trastornos inflamatorios o trastornos inmunomoduladores, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como el mencionado inhibidor de canales TASK-1. Además, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, incluyendo el tratamiento de una cualquiera o más de las enfermedades mencionadas, por ejemplo arritmias, arritmias auriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, función motriz alterada, disfagia, trastornos inflamatorios o trastornos inmunomoduladores, en donde el tratamiento de la enfermedad comprende su terapia y profilaxis según se menciona anteriormente, o un medicamento para la inhibición de canales TASK-1. También se describen métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o posteriormente, incluyendo el tratamiento de una cualquiera o más de las enfermedades mencionadas, por ejemplo arritmias, arritmias auriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, función motriz alterada, disfagia, trastornos inflamatorios o trastornos inmunomoduladores, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis según se menciona anteriormente, y un método para inhibir canales TASK-1, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano o un animal que lo necesite.

Por ejemplo, una materia de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de arritmias, arritmias auriculares, taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, apoplejía, trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, apnea central del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquidos, impulso respiratorio central alterado, muerte súbita infantil, hipoxia posoperatoria, apnea posoperatoria, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de ventilación mecánica a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia o hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de hipoventilación por obesidad, función motriz alterada, disfagia, sialorrea, disartria, paresia

facial, hipomimia, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, enfermedades neuromusculares, trastornos inflamatorios, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, trastornos inmunomoduladores, trastornos inmunomoduladores del sistema nervioso central, enfermedades autoinmunitarias o esclerosis múltiple, o como un estimulante respiratorio para el tratamiento de la depresión respiratoria, un estimulante respiratorio para el tratamiento de la depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones mínimas o provocada por opioides, o para la retirada de ventilación mecánica a largo plazo.

Otro ejemplo de una materia de la invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de arritmias, arritmias auriculares, taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, apoplejía, trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, central apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquidos, impulso respiratorio central alterado, muerte súbita infantil, hipoxia posoperatoria, apnea posoperatoria, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de ventilación mecánica a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia o hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de hipoventilación por obesidad, trastornos inflamatorios, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, trastornos inmunomoduladores, trastornos inmunomoduladores del sistema nervioso central, enfermedades autoinmunitarias o esclerosis múltiple, o como un estimulante respiratorio para el tratamiento de la depresión respiratoria, un estimulante respiratorio para el tratamiento de la depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones mínimas o provocada por opioides, o para la retirada de ventilación mecánica a largo plazo.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden, se pueden administrar enteralmente, por ejemplo mediante administración oral o rectal, parenteralmente, por ejemplo mediante inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o mediante otro tipo de administración tal como administración tópica, percutánea, transcutánea, nasal, faríngea o inhalatoria, dependiendo la forma preferida de administración de las particularidades del caso específico. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas y los medicamentos según la invención contienen normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de un compuesto o compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable que en general es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g, en particular de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, por dosis unitaria. Dependiendo del tipo de la composición farmacéutica y otras particularidades del caso específico, la cantidad se puede desviar de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y los medicamentos se puede llevar a cabo de un modo conocido de por sí y familiar para el experto en la especialidad. Para esto, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se mezclan junto con uno o más vehículos y/o excipientes sólidos o líquidos, si se desea también en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos, y se llevan hasta una forma adecuada para la dosificación y la administración, que se pueda usar a continuación en medicina humana o medicina veterinaria. En la producción de composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, se pueden preparar gránulos secos o gránulos húmedos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden liofilizar y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir medicamentos para inyección o infusión.

Como vehículos, que también se pueden considerar diluyentes o disolventes o agentes de carga, y excipientes se pueden usar sustancias orgánicas e inorgánicas que no reaccionan de forma no deseada con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de tipos de excipientes, o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y los medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, formadores de gel, solubilizantes, espesantes, estabilizantes, desintegrantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, agentes antiespumantes, sales, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes, antioxidantes o agentes para alcanzar un efecto de depósito. Ejemplos de vehículos y excipientes son agua, solución salina fisiológica, aceites vegetales tales como aceite de girasol, aceites animales tales como aceite de hígado de pescado, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerol, polioles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, celulosa, carbohidratos tales como glucosa, lactosa o almidón como almidón de maíz, carbonato magnésico, fosfato potásico, cloruro sódico, magnesina, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina, o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua o solución salina con uno o más disolventes orgánicos tales como mezclas de agua con alcoholes.

Para uso oral y rectal, se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones, incluyendo soluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, o gotas, por otra parte, se pueden usar suspensiones o emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo mediante inyección o infusión, se pueden usar formas farmacéuticas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones, por ejemplo soluciones acuosas. Para uso tópico,

se pueden usar formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, soluciones o polvos. Adecuadas como composiciones farmacéuticas para la administración en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua o una mezcla de tales disolventes, en donde la formulación también puede comprender otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivo, emulsionantes y estabilizantes, y un gas propelente. Tal composición comprende el ingrediente activo normalmente en una concentración de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, en particular de aproximadamente 0,3 por ciento a aproximadamente 3 por ciento, en peso.

Como es habitual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I y la frecuencia de administración dependen de las circunstancias del caso específico y son ajustadas por el médico según las normas y procedimientos normales. Dependen, por ejemplo, del compuesto de la fórmula I administrado y su potencia y duración de acción, de la naturaleza y la gravedad del síndrome individual, del género, la edad, el peso y la sensibilidad individual del ser humano o el animal que se va a tratar, de si es tratamiento es agudo o crónico o profiláctico, o de si se administran compuestos farmacéuticamente activos adicionales además de un compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de la administración a un adulto que pese aproximadamente 75 kg, es suficiente una dosis de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg al día, en particular de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg al día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar en la forma de una sola dosis o dividida en un número de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también se puede llevar a cabo continuamente, por ejemplo mediante inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual en un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas, por ejemplo en episodios agudos de una enfermedad o en una unidad de cuidados intensivos. Especialmente en el tratamiento de casos agudos de arritmias cardíaca, por ejemplo en una unidad de cuidados intensivos, puede ser ventajosa la administración parenteral mediante inyección o infusión continua.

Además de como un compuesto farmacéuticamente activo en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear como un adyuvante en investigaciones bioquímicas o como una herramienta científica con propósitos de diagnóstico, por ejemplo en diagnósticos in vitro de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de canales TASK. Los compuestos de la fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios para la preparación de sustancias farmacéuticamente activas adicionales.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Cuando compuestos ejemplares que contenían un grupo básico se purificaban mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) preparativa en material en columna en fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente era una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtenían en parte en la forma de sales por adición de ácido con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres y las formulas estructurales de los compuestos ejemplares este ácido trifluoroacético contenido no se especifica. Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (Rt; en min) que se obtenían mediante caracterización de HPLC/MS analíticas combinadas (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique otra cosa, los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se registraron a 500 MHz en  $\text{D}_6$ -dimetilsulfóxido como disolvente a temperatura ambiente. En la caracterización por RMN, se dan el desplazamiento químico  $\delta$  (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, bs: singlete ancho, d: doblete, dd: doblete, t: triplete, q: cuádruplete, m: multiplete) de los picos. En la caracterización por MS, en general se da el número de masa detectado (m/z) del pico del ion molecular (M), por ejemplo ( $\text{M}^+$ ), o de un ion relacionado tal como el ion ( $\text{M}+1$ ), por ejemplo ( $\text{M}+1^+$ ), es decir el ion molecular protonado ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{MH}^+$ ), o el ion ( $\text{M}-1$ ), por ejemplo ( $\text{M}-1^+$ ), es decir el ion molecular desprotonado ( $\text{M}-\text{H}$ ), que se formaba dependiendo del método de ionización usado. Las particularidades de los métodos de LC/MS usados eran como sigue. "ACN" significa acetonitrilo, "TFA" significa ácido trifluoroacético y "FA" significa ácido fórmico. A menos que se especifique otra cosa, el método de ionización de MS era la ionización por electropulverización ES+.

#### Método de LC/MS 1

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7  $\mu$ ; temperatura: 55°C; eluyente A: agua + 0,05% FA; eluyente B: ACN + 0,035% FA; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 95% A : 5% B (0 min) a 5% A : 95% B (1,1 min) a 5% A : 95% B (1,7 min) a 95% A : 5% B (1,9 min) a 95% A : 5% B (2 min)



Método de LC/MS 2

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7 µ; temperatura: 55°C; eluyente A: agua + 0,05% FA; eluyente B: ACN + 0,035% FA; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 95% A : 5% B (0 min) a 5% A : 95% A (1,1 min) a 5% A : 95% B (1,7 min) a 95% A : 5% B (1,8 min) a 95% A : 5% B (2 min)

5 Método de LC/MS 3

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7 µ; temperatura: 55°C; eluyente A: agua + 0,05% FA; eluyente B: ACN + 0,035% FA; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 95% A : 5% B (0 min) a 5% A : 95% B (2 min) a 5% A : 95% B (2,6 min) a 95% A : 5% B (2,7 min) a 95% A : 5% B (3 min)

Método de LC/MS 4

10 Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7 µ; temperatura 55°C; eluyente A: agua + 0,1% FA; eluyente B: ACN + 0,08% FA; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 95% A : 5% B (0 min) a 5% A : 95% B (1,1 min) a 5% A : 95% B (1,7 min) a 95% A : 5% B (1,8 min) a 95% A : 5% B (2 min)

Método de LC/MS 5

15 Columna: Waters XBridge C18, 4,6x50 mm, 2,5 µ; temperatura 30°C; eluyente A: agua + 0,1% FA; eluyente B: ACN + 0,1% FA; flujo: 1,3 ml/min; gradiente: 97% A : 3% B (0 min) a 40% A : 60% B (3,5 min) a 2% A : 98% B (4 min) a 2% A : 98% B (5 min) a 97% A : 3% B (5,2 min) a 97% A : 3% B (6,5 min)

Método de LC/MS 6

20 Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 2,1 x33 mm, 4 µ; temperatura ambiente; eluyente A: agua + 0,05% TFA; eluyente B: metanol + 0,05% TFA; flujo: 1,0 ml/min; gradiente: 98% A : 2% B (0 min ) a 98% A : 2% B (1 min) a 5% A : 95% B (5,0 min) a 5% A : 95% B (6,25 min)

Método de LC/MS 7

Columna: YMC JSphere ODS H80, 2,1x20 mm; 4 µ; temperatura: 30°C; eluyente A: agua + 0,05% TFA; eluyente B: ACN + 0,05% TFA; flujo: 1,0 ml/min; gradiente: 96% A: 4% B (0 min) a 5% A: 95% B (2,0 min) a 5% A: 95% B (2,4 min) a 96% A: 4% B (2,45 min)

25 Método de LC/MS 8

Columna: Luna C18, 2,0x10 mm, 3 µ; temperatura ambiente; eluyente A: agua + 0,05% TFA; eluyente B ACN + 0,05% TFA; flujo: 1,1 ml/min; gradiente: 93% A : 7% B (0 min) a 5% A : 95% B (1,2 min) a 5% A : 95% B (1,4 min) a 93% A : 7% B (1,45 min)

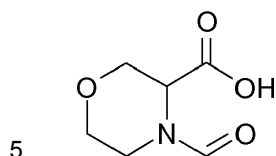
Método de LC/MS 9

30 Columna: YMC JSphere ODS H80, 2,1x20 mm; 4 µ; temperatura ambiente; eluyente A: agua + 0,05% TFA; eluyente B: ACN + 0,05% TFA; flujo: 1,0 ml/min; gradiente: 96% A: 4% B (0 min) a 5% A: 95% B (2,4 min) a 96% A: 4% B (2,45 min)

**Ejemplos**

## Compuestos ejemplares

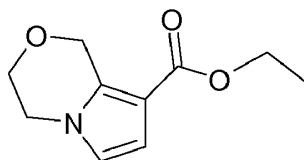
Ácido 4-formil-morfolino-3-carboxílico (comp. n° 1)



Se añadió anhídrido acético (26,7 g, 262 mmol) gota a gota a una mezcla de ácido morfolino-3-carboxílico (5 g, 38,1 mmol) y ácido fórmico (46,6 g, 1,01 mol) enfriada hasta 0-5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió un exceso de agua mientras se enfriaba la mezcla. A continuación, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto ácido 4-formil-morfolino-3-carboxílico (6 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (método 7): Rt = 0,13 min; m/z = 160,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

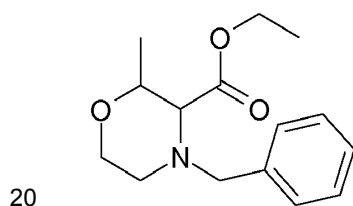
Éster etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 2a)



Se añadió propiolato de etilo (190 g, 1,94 mol) a una mezcla de ácido 4-formil-morfolino-3-carboxílico (comp. n° 1) (43 g, 0,295 mol) y anhídrido acético (410 g, 4 mol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta 120°C, lo que estaba acompañado por desprendimiento de gas. Después de calentar durante 2 h a 120°C, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con hasta 25% de acetato de etilo en heptano) para dar 21,4 g (37%) de éster etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico puro. LC/MS (método 4): Rt = 1,10 min; m/z = 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

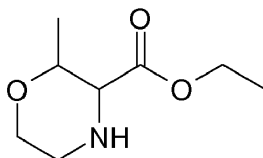
Éster etílico de ácido 4-bencil-2-metil-morfolino-3-carboxílico (comp. n° 26)



Una solución de éster etílico de ácido 4-bencil-2-metil-5-oxo-morfolino-3-carboxílico (0,24 g, 0,865 mmol; preparado según el procedimiento descrito en Meinzer A. y cols., *Helv. Chim. Acta* 2004, 87, 90-105) en tetrahidrofurano (7 ml) se enfrió hasta -20°C y se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de metilo (0,246 ml, 2,595 mmol). La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la adición de metanol (5 ml), la agitación se continuó durante 1 h. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El éster etílico de ácido 4-bencil-2-metil-morfolino-3-carboxílico resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (método 8): Rt = 0,54 min; m/z = 264,25 (M+H<sup>+</sup>).

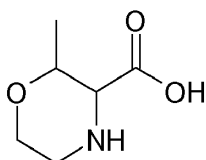
25

Éster etílico de ácido 2-metil-morfolino-3-carboxílico (comp. nº 27)



5 Una solución del éster etílico de ácido 4-bencil-2-metil-morfolino-3-carboxílico en bruto (comp. nº 26) obtenido en el experimento precedente en metanol (10 ml) se trató con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón vegetal (10% p/p; 25 mg). El matraz se barrió con hidrógeno y la atmósfera de hidrógeno se mantuvo mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de 5 h, el catalizador se retiró mediante filtración, la solución se lavó con una nueva cantidad de paladio sobre carbón vegetal (10% p/p; 25 mg) y la atmósfera de hidrógeno se restauró. La agitación se continuó durante 96 h más. El catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar 0,140 g de éster etílico de ácido 2-metil-morfolino-3-carboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (método 7): Rt = 0,45 min; m/z = 174,15 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 2-metil-morfolino-3-carboxílico (comp. nº 28)

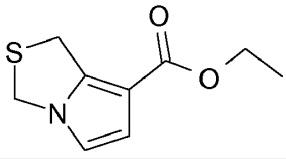
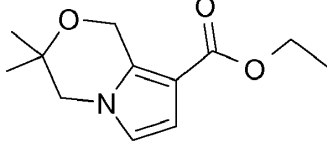
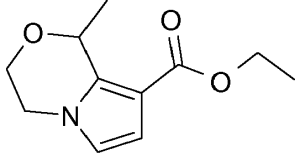


15 Se añadieron agua (2 ml) e hidróxido potásico (0,291 g, 5,195 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 2-metil-morfolino-3-carboxílico (comp. nº 27) (0,180 g, 1,039 mmol) en metanol (4 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 75°C hasta que el color se volvía rojo. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH = 1 con ácido clorhídrico acuoso (2 M). La solución se lavó con una mezcla de diclorometano e isopropanol (3:1) y se criodesecó. El sólido blanco resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (método 7): Rt = 0,11 min; m/z = 146,20 (M+H<sup>+</sup>).

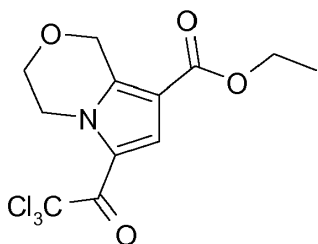
20 Los compuestos ejemplares de la Tabla 1 se obtuvieron análogamente a la síntesis del compuesto nº (comp. nº) 2a.

Tabla 1

| Comp. nº | Compuesto de partida             | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|----------------------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 2b       | Ácido piperidino-2-carboxílico   |         | 1,23 (4)                   | 194,1                   |
| 2c       | Ácido tiomorfolino-3-carboxílico |         | 1,77 (3)                   | 212,1                   |
| 2d       | Ácido tiazolidino-2-carboxílico  |         | 1,48 (3)                   | 198,0                   |
| 2e       | Ácido tiazolidino-4-carboxílico  |         | 1,58 (3)                   | 198,0                   |

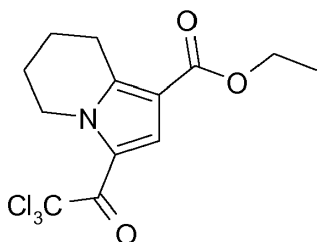
| Comp. nº | Compuesto de partida                       | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|--|--|----------------------------|-------------------------|
|          |  |   |                            |                         |
| 2f       | Ácido carboxílico 6,6-dimetil-morfolino-3- |  | 1,22 (4)                   | 224,14                  |
| 2g       | Ácido carboxílico 2-metilmorfolino-3-      |   | 1,19 (7)                   | 210,1                   |

Éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 4a)



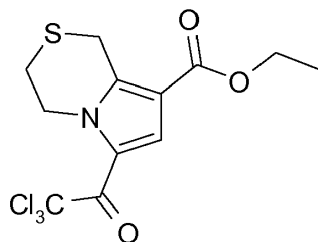
5 Se añadió cloruro de tricloro-acetilo (15,2 g, 84 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 2a) (8,2 g, 42 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y a continuación se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con de 5 a 50% de acetato de etilo en heptano) para dar 11,3 g de éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,36 min; m/z = 340,08 (M+H<sup>+</sup>).

10 Éster etílico de ácido 3-(2,2,2-tricloro-acetil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. nº 4b)



15 Se añadió cloruro de tricloro-acetilo (4,7 g, 25,9 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. nº 2b) (2 g, 10,3 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y a continuación se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con de 5 a 50% de acetato de etilo en heptano) para dar 2,74 g de éster etílico de ácido 3-(2,2,2-tricloro-acetil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico. LC/MS (método 5): Rt = 5,05 min; m/z = 338,02 (M+H<sup>+</sup>).

Éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-8-carboxílico (comp. n° 4c)



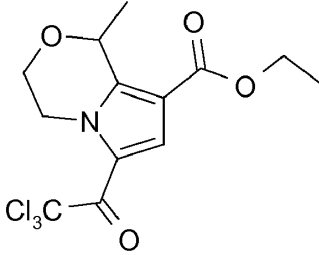
5 Se añadió cloruro de tricloro-acetilo (1,08 g, 5,9 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-8-carboxílico (comp. n° 2c) (0,5 g, 2,37 mmol) en diclorometano anhidro (1,7 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió una segunda porción de cloruro de tricloro-acetilo (0,43 g, 2,37 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y a continuación se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con de 5 a 50% de acetato de etilo en heptano) para dar 0,592 g de éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-8-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,41 min; m/z = 356,09 (M+H<sup>+</sup>).

10

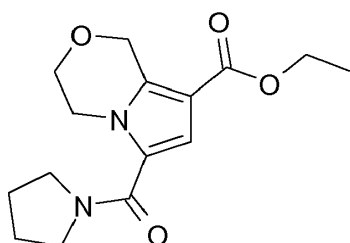
Los compuestos ejemplares de la Tabla 2 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. n° 4a.

Tabla 2

| Comp. n° | Compuesto de partida (comp. n°)   | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---|---------|-------------------|----------|-------------------------|
| 4d       | Éster etílico de ácido 2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (2d)                      |         | 1,96 (3)          |          | 341,94                  |
| 4e       | Éster etílico de ácido 1H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-carboxílico (2e)                               |         | 2,02 (3)          |          | 341,92                  |
| 4f       | Éster etílico de ácido 3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (2f) |         |                   |          |                         |
| 4g       | Éster etílico de ácido 1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (2g)     |         | 1,79 (7)          |          | 352,95                  |

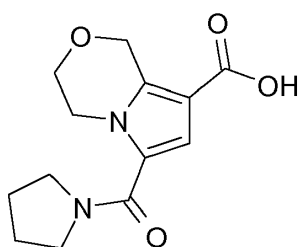
| Comp. n° | Compuesto de partida (comp. n°) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|          |                                 |  |                   |          |                         |

Éster etílico de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 6a)



5 Se añadió pirrolidina (0,376 g, 5,28 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 4a) (1,2 g, 3,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml). La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 1,5 h, y a continuación se evaporó hasta sequedad. Se añadieron al residuo 15 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido para dar 0,95 g (92%) de éster etílico de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,14 min; m/z = 293,22 (M+H<sup>+</sup>).

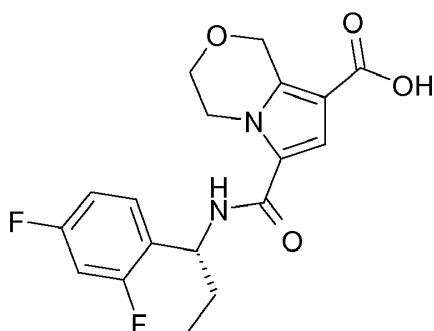
Ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7a)



15 Una mezcla de éster etílico de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 6a) (0,95 g, 3,25 mmol) e hidróxido potásico (0,91 g, 16,3 mmol) en agua (33 ml) se agitó a 100°C hasta la conversión completa LC/MS (alrededor de 1 h). Aproximadamente la mitad de los disolventes se evaporaron a vacío y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico en exceso. El precipitado que se formaba se separó por filtración, se lavó una vez con agua y se secó a vacío para dar 0,76 g (88%) de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 0,92 min; m/z = 265,17 (M+H<sup>+</sup>).

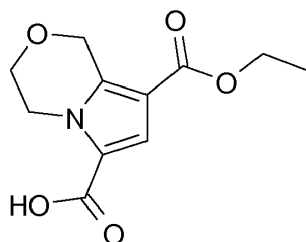
20

Ácido 6-[(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo [2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7b)



5 Se añadieron (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propilamina (0,5 g, 2,94 mmol) y trietilamina (1,22 ml, 8,8 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 4a) (1 g, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (9 ml). La mezcla resultante se agitó durante 24 h, a continuación se añadió otra porción de (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propilamina (0,05 g) y trietilamina (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 2 días y a continuación se evaporó hasta sequedad. Se añadieron al residuo 50 ml de agua, 50 ml de metanol e hidróxido potásico (0,84 g, 15 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 15 h. Se añadió una porción adicional de hidróxido potásico (0,84 g) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 17 h. Después de la evaporación de metanol, la dilución con 70 ml de agua y la acidificación con ácido clorhídrico 2 N en exceso, el precipitado se filtró y se lavó con 50 ml de agua para dar 0,65 g (60% a lo largo de 2 etapas) de ácido 6-[(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un polvo amarillento. LC/MS (método 4): Rt = 1,19 min; m/z = 365,1 (M+H<sup>+</sup>).

15 Éster 8-etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 5a)



20 Se añadieron agua (110 ml) e hidróxido potásico (1,72 g, 30,7 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 4a) (11 g, 32,3 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió una porción adicional de hidróxido potásico (250 mg) y la mezcla se agitó durante 2 h a 25°C. El tetrahidrofurano se evaporó a vacío. Después de la adición de 50 ml de agua, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 10 M. El precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña porción de agua y se secó a vacío a 55°C para dar 6,56 g (85%) de éster 8-etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 3): Rt = 1,34 min; m/z = 240,03 (M+H<sup>+</sup>).

25

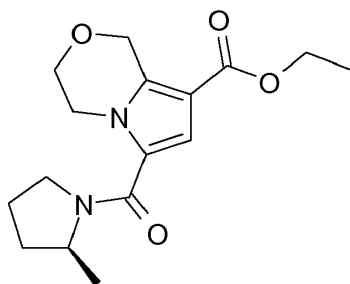
Los compuestos ejemplares de la Tabla 3 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. n° 5a.

Tabla 3

| Comp. n° | Comp. de partida n° | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 5b       | 4d                  |         | 1,41 (3)                   | 242,11                  |

| Comp. nº | Comp. de partida nº | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 5d       | 4c                  |         | 1,67 (3)                   | 256,17                  |
| 5e       | 4f                  |         | 1,13 (4)                   | 268,12                  |
| 5f       | 4b                  |         | 1,14 (2)                   | 238,06                  |

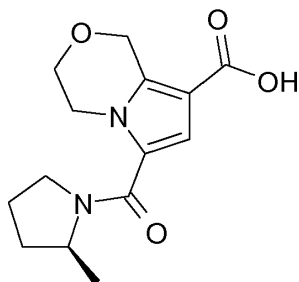
Éster etílico de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 6c)



- 5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (3,785 g, 0,028 mol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,37 g, 28 mmol) a una solución de éster 8-etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 5a) (6,09 g, 25,5 mmol) en dimetilformamida (60 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 50°C, a continuación se añadió (S)-2-metilpirrolidina (2,385 g, 28 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Los disolventes se evaporaron, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó frente a hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado para dar 7,8 g (100%) de éster etílico de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 2): Rt = 1,06 min; m/z = 307,19 (M+H<sup>+</sup>).
- 10

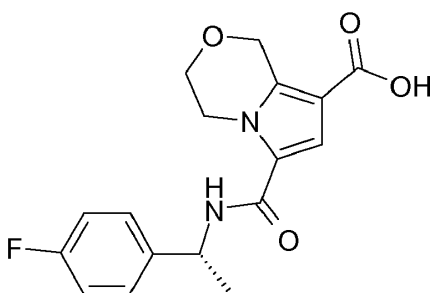


Ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 7c)



5 Se añadieron agua (4 ml) e hidróxido potásico acuoso 2 N (6 ml, 12 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 6c) (762 mg, 2,49 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 80°C, a continuación se enfrió hasta 25°C y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 10 M en exceso. Después de la extracción (3 veces con diclorometano), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron para dar 595 mg (86%) de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 2): Rt = 0,98 min; m/z = 279,06 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ácido 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 7o)

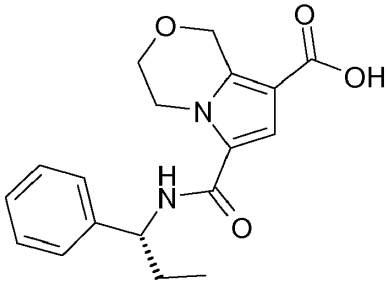
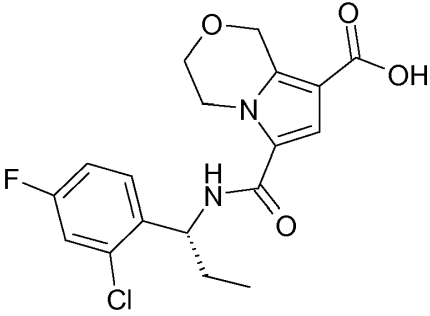
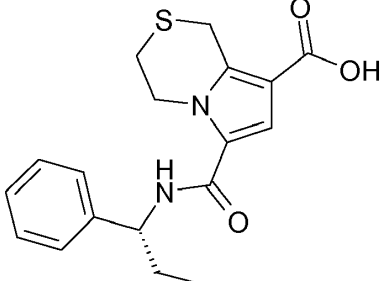
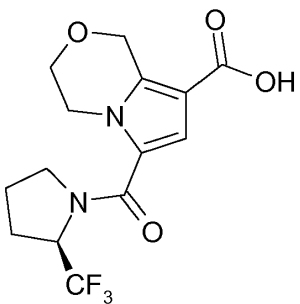
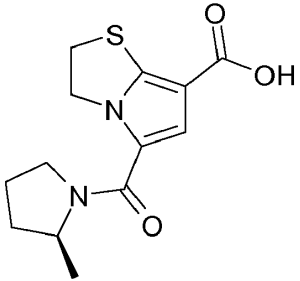


15 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (3,785 g, 0,028 mol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,37 g, 28 mmol) a una solución de éster 8-etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 5a) (6,09 g, 25,5 mmol) en dimetilformamida (60 ml). La mezcla se agitó durante 90 min a 50°C, a continuación se añadió (R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (3,9 g, 28 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió un exceso de agua, el sólido que precipitaba se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua para dar 9,0 g (98%) de éster etílico de ácido 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico.

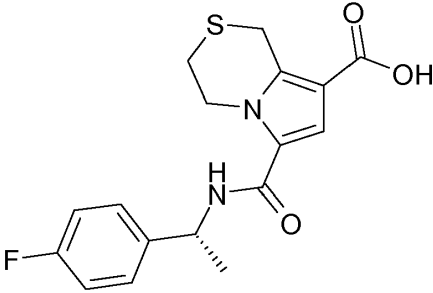
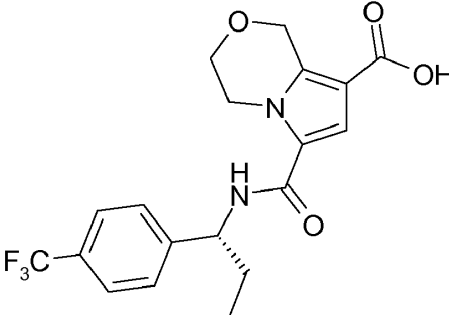
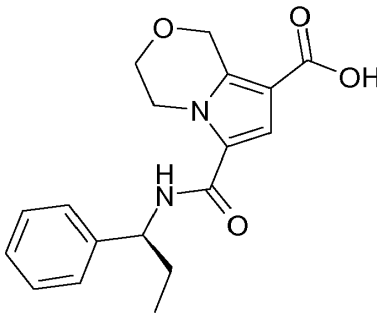
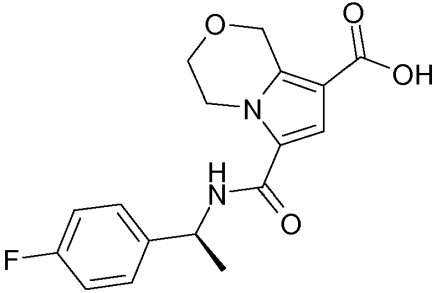
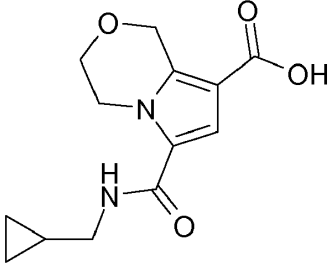
20 Se añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (38 ml, 76 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (9,0 g, 25 mmol) en metanol (38 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 60°C, a continuación se enfrió hasta 25°C y se acidificó con ácido clorhídrico 10 M en exceso. Después de la extracción (3 veces con diclorometano), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron para dar 7,2 g (85%) de ácido 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,11 min; m/z = 333,06 (M+H<sup>+</sup>).

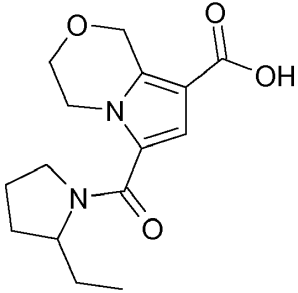
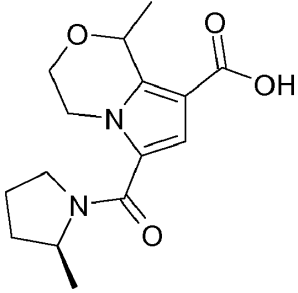
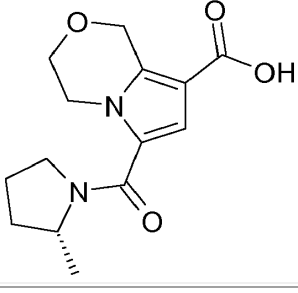
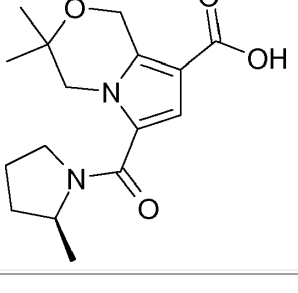
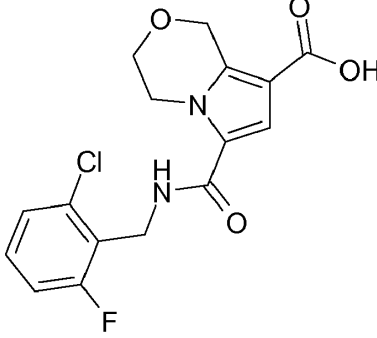
30 Los compuestos ejemplares de la Tabla 4 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. nº 7b (método de síntesis A) o la síntesis del comp. nº 7c (método de síntesis B). En algunos casos, los productos se purificaron mediante HPLC en fase inversa preparativa. Alternativamente, se precipitaron de la mezcla de reacción después de la evaporación de metanol mediante acidificación con un exceso de ácido clorhídrico acuoso, se separaron por filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de agua y se secaron a vacío.

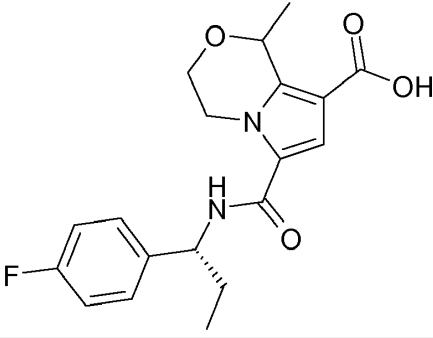
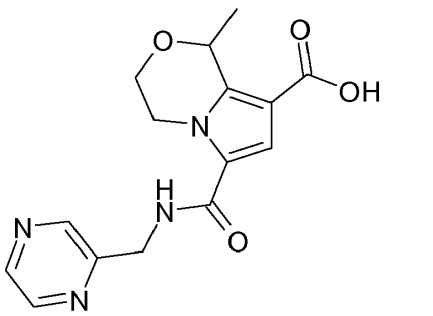
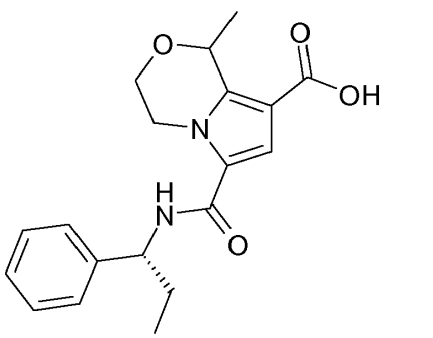
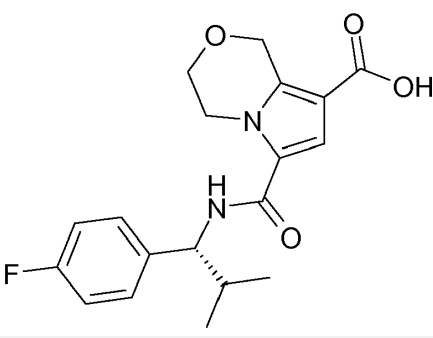
Tabla 4

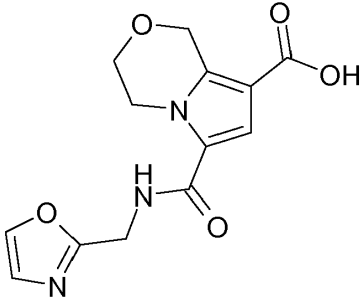
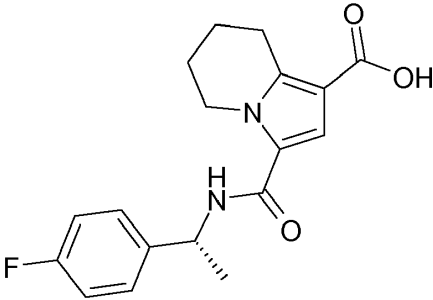
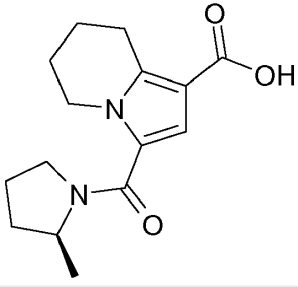
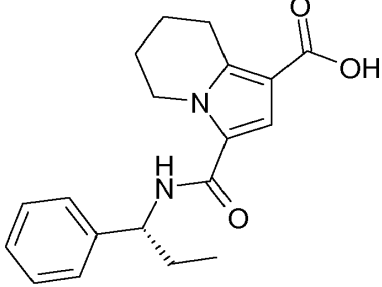
| Comp. n° (método de síntesis) | Comp. partida n° de | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
| 7d (A)                        | 4a                  |    | 1,16 (4)                   | 329,16                  |
| 7e (A)                        | 4a                  |  | 1,23 (4)                   | 381,1                   |
| 7f (B)                        | 5d                  |  | 1,67 (3)                   | 345,11                  |
| 7g (B)                        | 5a                  |  | 1,11 (4)                   | 333,03                  |
| 7h (B)                        | 5b                  |  | 1,49 (3)                   | 281,15                  |

| Comp. n° (método de síntesis) | Comp. de partida n° | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 7i (B)                        | 5b                  |         |                            |                         |
| 7j (B)                        | 5b                  |         | 1,74 (3)                   | 331,16                  |
| 7k (A)                        | 4e                  |         | 1,28 (9)                   | 335,05                  |
| 7l (A)                        | 4e                  |         | 1,32 (9)                   | 331,15                  |
| 7m (B)                        | 5d                  |         | 1,37 (3)                   | 295,09                  |
| 7n (B)                        | 5d                  |         | 1,62 (3)                   | 349,1                   |

| Comp. n° (método de síntesis) | Comp. partida n° de | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------|--|----------------------------|-------------------------|
|                               |                     |    |                            |                         |
| 7p (B)                        | 5a                  |    | 1,1 (2)                    | 397,14                  |
| 7q (B)                        | 5a                  |   | 1,18 (2)                   | 327,21 (M-H-) (a)       |
| 7r (B)                        | 5a                  |  | 1,12 (2)                   | 333,05                  |
| 7s (B)                        | 5a                  |   | 0,84 (2)                   | 265,19                  |
| 7t (B)                        | 5a                  |  | 0,92 (2)                   | 293,24                  |

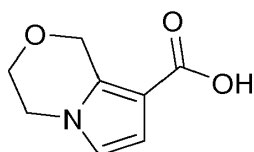
| Comp. n° (método de síntesis) | Comp. partida n° de | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|                               |                     |    |                            |                         |
| 7u (A)                        | 4g                  |    | 0,97 (7)                   | 293,1                   |
| 7v (B)                        | 5a                  |  | 0,98 (4)                   | 279,1                   |
| 7w (B)                        | 5e                  |  | 1,06 (4)                   | 307,2                   |
| 7x (B)                        | 5a                  |  | 0,98 (1)                   | 353,09                  |
| 7z (A)                        | 4g                  |   | 1,31 (7)                   | 361,1                   |

| Comp. nº (método de síntesis) | Comp. de partida nº | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------|--|----------------------------|-------------------------|
|                               |                     |    |                            |                         |
| 7aa (A)                       | 4g                  |   | 0,78 (7)                   | 317,1                   |
| 7ab (A)                       | 4g                  |  | 1,26 (7)                   | 343,1                   |
| 7ac (B)                       | 5a                  |  | 1,21 (4)                   | 361,22                  |
| 7ad (A)                       | 4a                  |  | 0,70 (7)                   | 292,0                   |

| Comp. n° (método de síntesis) | Comp. de partida n° | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|                               |                     |    |                            |                         |
| 7af (B)                       | 5f                  |   | 1,28 (7)                   | 331,1                   |
| 7ag (B)                       | 5f                  |  | 1,02 (7)                   | 277,1                   |
| 7ah (B)                       | 5f                  |  | 1,33 (7)                   | 327,1                   |

(a) Método de ionización de MS ES-

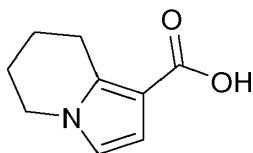
Ácido 3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 8a)



5 Se añadieron agua (64 ml) e hidróxido sódico (3,3 g, 82 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 2a) (3,2 g, 16,4 mmol) en metanol (64 ml) y la mezcla se agitó a reflujo hasta una conversión completa según LC/MC (aproximadamente 4 h). Aproximadamente la mitad de los disolventes se evaporaron a vacío y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico en exceso. El precipitado que se

formaba se separó por filtración, se lavó una vez con agua y se secó a vacío para dar 2,7 g (100%) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 0,77 min; m/z = 168,02 (M+H<sup>+</sup>).

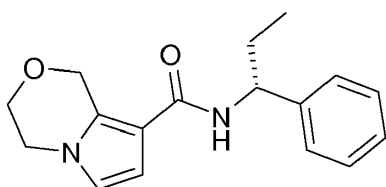
Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. n° 8b)



Se añadieron agua (23 ml) e hidróxido potásico (6,4 g, 97 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (2b) (3,0 g, 15,5 mmol) en metanol (46 ml) y la mezcla se agitó a reflujo hasta la conversión completa según LC/MS (alrededor de 3 h). Se añadieron 160 ml de agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico en exceso. El precipitado que se formaba se separó por filtración, se lavó una vez con agua y se secó a vacío para dar 2,02 g (79%) de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 5; método de ionización de MS ES<sup>-</sup>): Rt = 3,08 min; m/z = 164,06 (M-H<sup>-</sup>).

10

((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 9a)

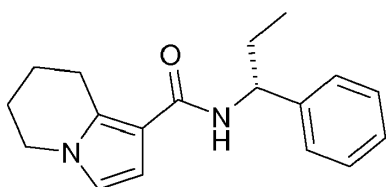


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (4,45 g, 32,9 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,31 g, 32,9 mmol) a una solución de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 8a) (5 g, 29,9 mmol) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 50°C, a continuación se añadió (R)-1-fenil-propilamina (4,45 g, 32,9 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió un exceso de agua, el precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó a vacío para dar 5,05 g (59%) de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 2): Rt = 1,05 min; m/z = 285,23 (M+H<sup>+</sup>).

15

20

((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. n° 9i)



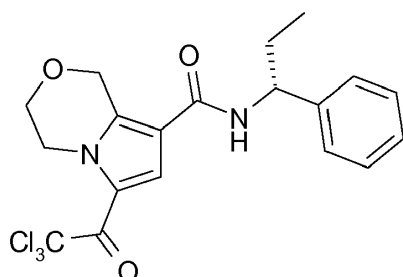
Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (5,60 g, 41,4 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,94 g, 41,4 mmol) a una solución de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. n° 8b) (6,22 g, 37,7 mmol) en dimetilformamida (125 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 25°C, a continuación se añadió (R)-1-fenil-propilamina (6,11 g, 45,2 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche y a 45°C durante 24 h adicionales. La mezcla se concentró a vacío hasta 20% de su volumen, se añadieron 70 ml agua y 30 ml de acetato de etilo y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N, a continuación 50 ml de hidrogenocarbonato sódico acuoso, y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 9,33 g (88%) de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 5): Rt = 3,15 min; m/z = 283,15 (M+H<sup>+</sup>).

25

30

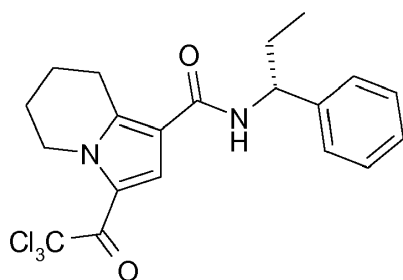


((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 10a)



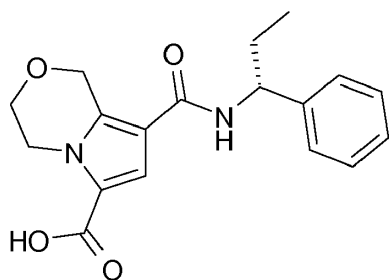
5 Se añadió cloruro de tricloro-acetilo (16,3 g, 89,7 mmol) a una solución de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 9a) (8,5 g, 29,9 mmol) en diclorometano anhidro (33 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió una segunda porción de cloruro de tricloro-acetilo (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 40°C, y a continuación a 25°C a lo largo de 2 días, se evaporó hasta sequedad, se añadió metil-terc-butil-éter (60 ml) y la mezcla se agitó. El producto precipitó, se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de metil-terc-butil-éter y se secó a vacío para dar 9,8 g (76%) de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,34 min; m/z = 429,01 (M+H<sup>+</sup>).

((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,2,2-tricloro-acetil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. n° 10i)



15 La ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,2,2-tricloro-acetil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico se obtuvo análogamente al comp. n° 10a, partiendo del comp. n° 9i. LC/MS (método 5): Rt = 4,95 min; m/z = 427,27 (M+H<sup>+</sup>).

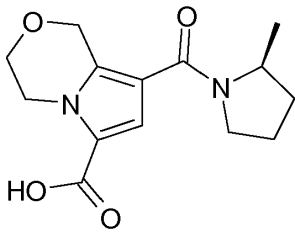
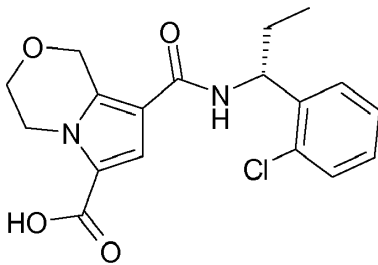
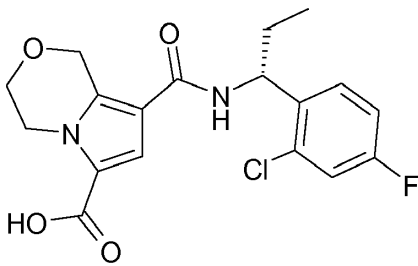
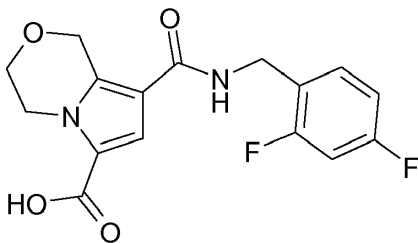
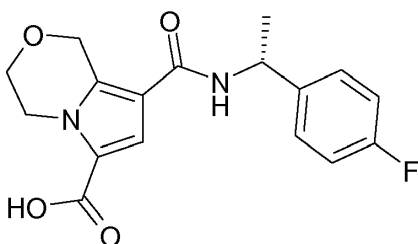
Ácido 8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico (comp. n° 11 a)

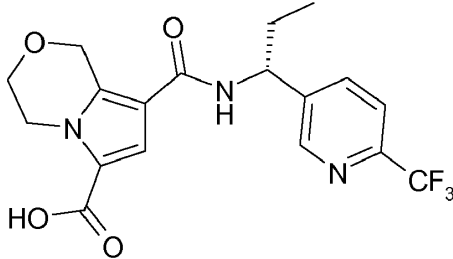
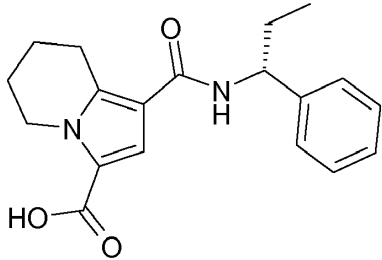


20 Se añadieron agua (160 ml) e hidróxido sódico (4,5 g, 114 mmol) a una solución de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 10a) (9,8 g, 22,8 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml) y la mezcla se agitó a reflujo hasta la conversión completa según LC/MS (alrededor de 60 min). Aproximadamente la mitad de los disolventes se evaporó a vacío y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico en exceso. El precipitado que se formaba se separó por filtración, se lavó una vez con agua y se secó a vacío para dar 6,29 g (84%) de ácido 8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,14 min; m/z = 329,26 (M+H<sup>+</sup>).

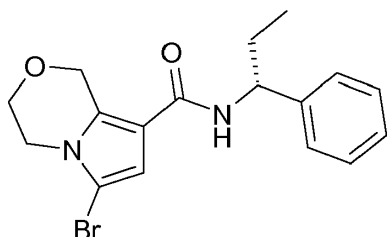
25 Los compuestos ejemplares de la Tabla 5 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. n° 11 a. En algunos casos, el producto se purificó mediante HPLC en fase inversa preparativa.

Tabla 5

| Comp. nº | Compuestos de partida                                    | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|--|--|----------------------------|-------------------------|
| 11b      | (8a) + (S)-2-metil-pirrolidina                           |     | 1,00 (4)                   | 279,2                   |
| 11c      | (8a) + (R)-1-(2-clorofenil)-propilamina                  |    | 1,20 (4)                   | 363,13                  |
| 11d      | (8a)+(R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-propilamina           |   | 1,22 (4)                   | 381,1                   |
| 11f      | (8a) + 2,4-difluoro-bencilamina                          |  | 0,97 (2)                   | 337,11                  |
| 11g      | (8a) + (R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina                  |  | 1,11 (2)                   | 333,08                  |
| 11 h     | (8a) + (R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina |  | 1,14 (2)                   | 398,04                  |

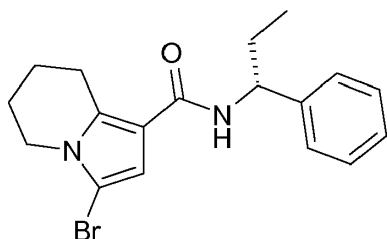
| Comp. n° | Compuestos de partida          | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|--------------------------------|--|----------------------------|-------------------------|
|          |                                |  |                            |                         |
| 11i      | (8b) + (R)-1-fenil-propilamina |  | 1,30 (7)                   | 327,1                   |

((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-bromo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 12a)



5 Se añadió N-bromo-succinimida (1,565 g, 8,79 mmol) en varias porciones (a lo largo de 2 min) a una solución de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (9a) (2,50 g, 8,79 mmol) en diclorometano seco (245 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 110 min a -78°C, a continuación se añadió hidróxido sódico acuoso 0,1 M, se añadió agua, y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, y se evaporaron para dar 2,98 g (93%) de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-bromo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,27 min; m/z = 363,07 (M+H<sup>+</sup>).

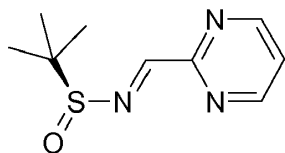
((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (comp. n° 12b)



15 Se añadió N-bromo-succinimida (6,11 g, 34,35 mmol) en varias porciones (a lo largo de 2 min) a una solución de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico (9i) (9,7 g, 34,35 mmol) en diclorometano seco (200 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 h min a -78°C, 1 h a 0°C y 30 min a 25°C. A continuación, se añadieron 500 ml de hidróxido sódico acuoso al 2% y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron y el producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético)

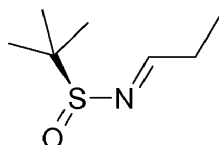
para dar 5,24 g (42%) de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,33 min; m/z = 361,21 (M+H<sup>+</sup>).

1-pirimidin-2-il-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 13a)



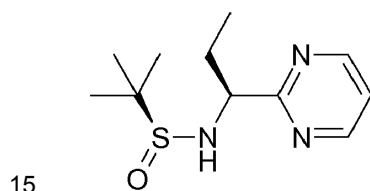
5 Una mezcla de 2-pirimidino-carboxaldehído (11,5 g, 107 mmol), (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (12,9 g, 107 mmol) e hidrogenosulfato potásico (14,5 g, 107 mmol) en tolueno (57 ml) se calentó a 50°C durante la noche. Después de decantar la solución, el residuo sólido se lavó 3 veces con diclorometano, los lavados se combinaron con la solución decantada y los disolventes se evaporaron a vacío para dar 18,2 g (81%) de 1-pirimidin-2-il-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico. LC/MS (método 3): Rt = 1,29 min; m/z = 212,09 (M+H<sup>+</sup>).

10 Propilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 13b)

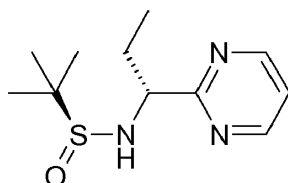


La propilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico se sintetizó análogamente al comp. n° 13a. LC/MS (método 5): Rt = 3,36 min; m/z = 162,14 (M+H<sup>+</sup>).

((S)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14a)



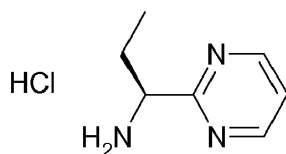
y ((R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14b)



20 Se añadió una solución 1,0 M de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (95 ml, 95 mmol) a una solución de 1-pirimidin-2-il-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (18,2 g, 86,1 mmol) en tetrahidrofurano seco a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 45 min. Se añadieron 120 ml de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano (200 ml) y después de la evaporación de todos los disolventes el producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 1,47 g de ((S)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (LC/MS (método 5): Rt = 2,99 min; m/z = 242,21 (M+H<sup>+</sup>)) y 2,6 g de ((R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (LC/MS (método 2): Rt = 0,97 min; m/z = 242,07 (M+H<sup>+</sup>)).

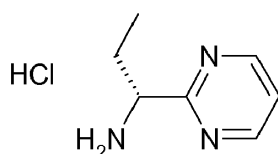
25

Hidrocloruro de (S)-1-pirimidin-2-il-propilamina (comp. n° 15a)



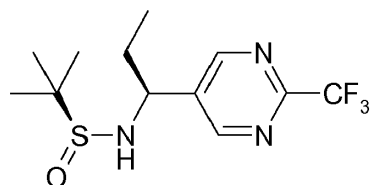
- 5 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4,35 ml) a una solución de ((S)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14a) (1,4 g, 5,8 mmol) en metanol y la mezcla se agitó durante 1 h a 25°C. Se añadió agua (100 ml) y la fase acuosa se lavó con metil-terc-butil-éter. La capa acuosa se criodesecó para dar 0,919 g (75%) de hidrocloruro de (S)-1-pirimidin-2-il-propilamina. LC/MS (método 5): Rt = 0,69 min; m/z = 138,15 (M+H<sup>+</sup>).

Hidrocloruro de (R)-1-pirimidin-2-il-propilamina (comp. n° 15b)

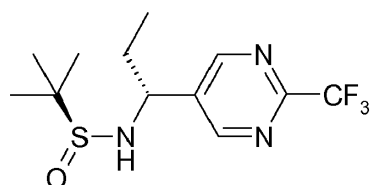


- 10 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4,35 ml) a una solución de ((R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14b) (2,6 g, 10,8 mmol) en metanol y la mezcla se agitó durante 1 h a 25°C. Se añadió agua (100 ml) y la fase acuosa se lavó con metil-terc-butil-éter. La capa acuosa se criodesecó para dar 1,7 g (75%) de hidrocloruro de (R)-1-pirimidin-2-il-propilamina. LC/MS (método 5): Rt = 0,68 min; m/z = 138,15 (M+H<sup>+</sup>).

- 15 ((S)-1-(2-Trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14k)

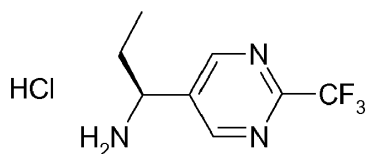


y ((R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14l)



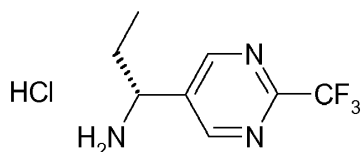
- 20 Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (0,32 ml, 0,811 mmol) a una solución de 5-bromo-2-trifluorometil-pirimidina (200 mg, 0,879 mmol) en éter dietílico (1,5 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. Una solución de propilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 13b) (110 mg, 0,676 mmol) en tolueno seco (1 ml) se añadió a -78°C, la mezcla se agitó durante 5 min a -78°C y a continuación se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico, y después de la evaporación de todos los disolventes el producto en bruto se purificó mediante
- 25 cromatografía de desarrollo rápido (gel de sílice, elución con heptano/acetato de etilo) para dar 15 mg de ((R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (LC/MS (método 7): Rt = 1,37 min; m/z = 310,1 (M+H<sup>+</sup>)) y 20 mg de ((R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil)-amida de ácido (S)-2-metilpropano-2-sulfínico (LC/MS (método 7): Rt = 1,37 min; m/z = 310,1 (M+H<sup>+</sup>)).

Hidrocloruro de (S)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propilamina (comp. n° 15k)



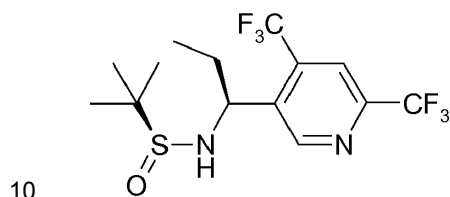
El hidrocloruro de (S)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propilamina se obtuvo análogamente al comp. n° 15a a partir de ácido ((S)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14k).

5 Hidrocloruro de (R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propilamina (comp. n° 15l)

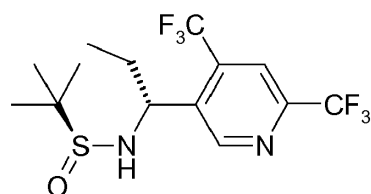


El hidrocloruro de (R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propilamina se obtuvo análogamente al comp. n° 15a a partir de ((R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil)-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14l).

[(S)-1-(4,6-Bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14m)



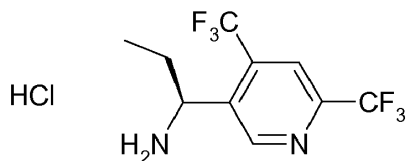
y [(R)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 14n)



15 Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (0,25 ml, 0,685 mmol) a una solución de 5-bromo-2,4-bis-trifluorometil-piridina (200 mg, 0,685 mmol) en éter dietílico seco (1,5 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. Una solución de propilidenamida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. n° 13b) (85 mg, 0,527 mmol) en tolueno seco (1 ml) se añadió a -78°C, la mezcla se agitó durante 5 min a -78°C y a continuación se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico, y después de la evaporación de todos los disolventes el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (gel de sílice, elución con heptano/acetato de etilo) para dar 27 mg (14%) de [(S)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (LC/MS (método 2; método de ionización de MS ES-): Rt = 1,3 min; m/z = 375,1 (M-H<sup>-</sup>)) y 29 mg (15%) de [(R)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (LC/MS (método 2; método de ionización de MS ES-): Rt = 1,3 min; m/z = 375,12 (M-H<sup>-</sup>)).

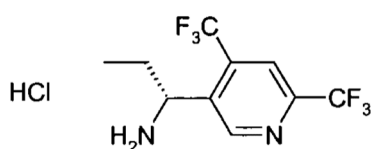
20

Hidrocloruro de (S)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina (comp. nº 15m)



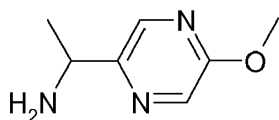
5 El hidrocloruro de (S)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina se obtuvo análogamente al comp. nº 15a a partir de [(S)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. nº 14m). LC/MS (método 7): Rt = 0,93 min; m/z = 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

Hidrocloruro de (R)-1-(4,6-Bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina (comp. nº 15n)



10 El hidrocloruro de (R)-1-(4,6-Bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina se obtuvo análogamente al comp. nº 15a a partir de [(R)-1-(4,6-bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (comp. nº 14n). LC/MS (método 7): Rt = 0,93 min; m/z = 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

1-(5-Metoxi-piracin-2-il)-etilamina (comp. nº 15ac)

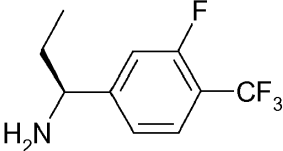
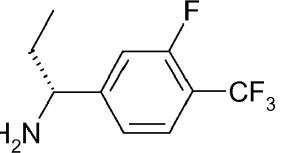
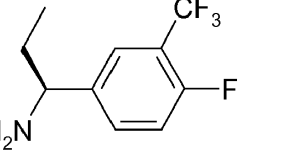
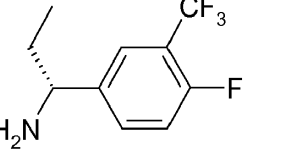
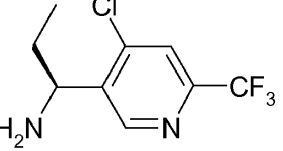
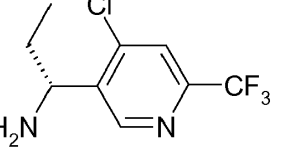
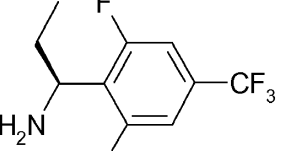
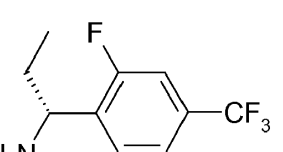


15 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 1 M (8,14 ml, 8,14 mmol) a una solución de 5-metoxi-piracino-2-carbonitrilo (1,0 g, 7,4 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 h a 25°C. Se añadió borohidruro sódico (250 mg, 6,62 mmol) a -78°C y la mezcla se dejó calentar hasta 25°C. Se añadió cloruro amónico acuoso y después de la adición de carbonato potásico en exceso la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, los disolventes se evaporaron para dar 0,05 g (4%) de 1-(5-metoxi-piracin-2-il)-etilamina en bruto. LC/MS (método 5): Rt = 1,26 min; m/z = 154,15 (M+H<sup>+</sup>).

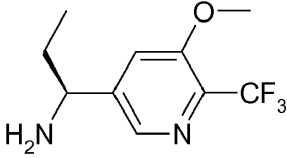
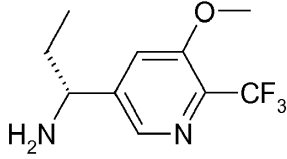
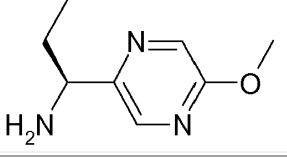
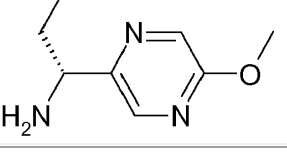
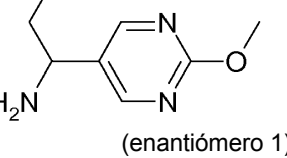
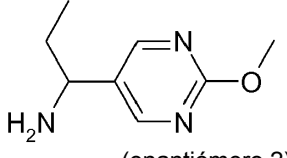
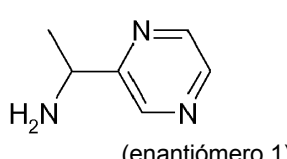
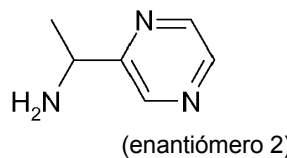
20 Los compuestos ejemplares de la Tabla 6 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. nº 15a y el comp. nº 15b.

Tabla 6

| Comp. nº | Comp. de partida                           | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|--|---------|----------------------------|-------------------------|
| 15c      | 5-Trifluorometil-pirimidino-2-carbaldehído | HCl     | 1,8 (5)                    | 206,17                  |
| 15d      | 5-Trifluorometil-pirimidino-2-carbaldehído | HCl     | 1,8 (5)                    | 206,17                  |

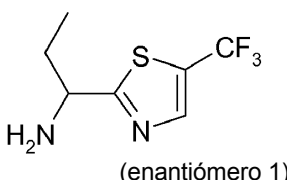
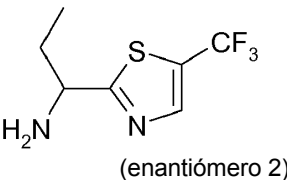
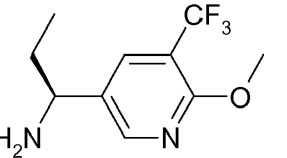
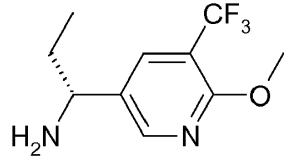
| Comp. n° | Comp. de partida                                  | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---|--|----------------------------|-------------------------|
| 15e      | 3-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído            | HCl    | 0,97 (7)                   | 222,1                   |
| 15f      | 3-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído            | HCl    | 0,98 (7)                   | 222,1                   |
| 15g      | 4-Fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído            | HCl    | 0,94 (7)                   | 222,1                   |
| 15h      | 4-Fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído            | HCl   | 0,94 (7)                   | 222,1                   |
| 15i      | 4-Cloro-6-trifluorometil-piridino-3-carbaldehído  | HCl  | 0,86 (2)                   | 238,99                  |
| 15j      | 4-Cloro-6-trifluorometil-piridino-3-carbaldehído  | HCl  | 0,85 (2)                   | 238,98                  |
| 15q      | 2,6-Difluoro-4-trifluorometil-benzaldehído        | HCl  | 1,1 (3)                    | 240,2                   |
| 15r      | 2,6-Difluoro-4-trifluorometil-benzaldehído        | HCl  | 1,1 (3)                    | 240,2                   |
| 15u      | 5-Metoxi-6-trifluorometil-piridino-3-carbaldehído |  | 1,06 (3)                   | 235,03                  |



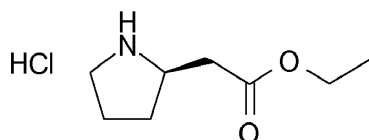
| Comp. nº | Comp. de partida                                  | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---|---|----------------------------|-------------------------|
|          |   | HCl                       |                            |                         |
| 15v      | 5-Metoxi-6-trifluorometil-piridino-3-carbaldehído | HCl                       | 1,06 (3)                   | 235,04                  |
| 15w      | 5-Metoxi-piracino-2-carbaldehído                  | HCl                       | 0,49 (2)                   | 168,19                  |
| 15x      | 5-Metoxi-piracino-2-carbaldehído                  | HCl                      | 0,46 (4)                   | 168,15                  |
| 15y      | 2-Metoxi-pirimidino-5-carbaldehído                | HCl <br>(enantiómero 1) | 1,28 (5)                   | 168,16                  |
| 15z      | 2-Metoxi-pirimidino-5-carbaldehído                | HCl <br>(enantiómero 2) | 0,99-1,3 (ancho) (5)       | 168,16                  |
| 15aa     | Piracino-2-carbaldehído                           | HCl <br>(enantiómero 1) | 0,48 (5)                   | 124,13                  |
| 15ab     | Piracino-2-carbaldehído                           | HCl <br>(enantiómero 2) | 0,48 (5)                   | 124,13                  |

Los compuestos ejemplares de la Tabla 7 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. nº 15k y el comp. nº 15l.

Tabla 7

| Comp. nº | Comp. de partida                           | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|--|---|----------------------------|-------------------------|
| 15o      | 2-Bromo-5-trifluorometil-tiazol            | HCl <br>(enantiómero 1) | 0,38 (8)                   | 211,15                  |
| 15p      | 2-Bromo-5-trifluorometil-tiazol            | HCl <br>(enantiómero 2) | 0,38 (8)                   | 211,15                  |
| 15s      | 5-Bromo-2-metoxi-3-trifluorometil-piridina | HCl                     | 2,55 (5)                   | 235,09                  |
| 15t      | 5-Bromo-2-metoxi-3-trifluorometil-piridina | HCl                   | 2,55 (5)                   | 235,16                  |

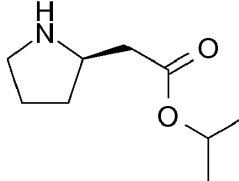
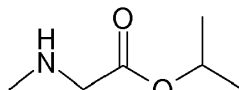
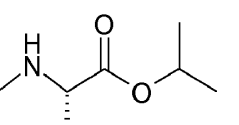
Hidrocloruro de éster etílico de ácido (R)-pirrolidin-2-il-acético (comp. nº 19a)



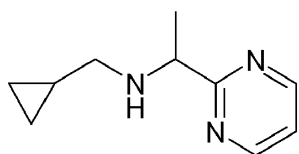
- 5 Una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-2-carboximetil-pirrolidino-1-carboxílico en cloruro de hidrógeno 2 N en dioxano (250 mg, 1,1 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol) se agitó durante 2 h a 25°C y se evaporó hasta sequedad y se redisolvió en etanol. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido clorhídrico acuoso 12 M la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Los disolventes se evaporaron para dar 200 mg (95%) de hidrocloruro de éster etílico de ácido (R)-pirrolidin-2-il-acético (25 mg, 55%).

10 Los compuestos ejemplares de la Tabla 8 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. nº 19a. El etanol se reemplazó por isopropanol en la etapa de esterificación final.

Tabla 8

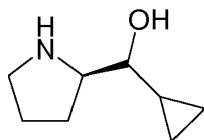
| Comp. n° | Compuesto de partida  | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---|--|----------------------------|-------------------------|
| 19b      | Éster terc-butílico de ácido (R)-2-carboximetil-pirrolidino-1-carboxílico | HCl  | 0,63 (4)                   | 172,19                  |
| 19c      | Ácido metilamino-acético  | HCl  | 0,83 (5)                   | 132,18                  |
| 19d      | Ácido (S)-2-metilamino-propiónico   | HCl  | 0,37 (7)                   | 146,2                   |

## 5 Ciclopropilmetil-(1-pirimidin-2-il-etil)-amina (comp. n° 20a)



10 Una mezcla de hidrocloreto de 1-pirimidin-2-il-etilamina (50 mg, 0,313 mmol), trietilamina (95 mg, 1 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (0,034 ml, 0,344 mmol) en acetonitrilo se agitó a 80°C durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la extracción (3 veces con diclorometano), el secado de las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y la evaporación de los disolventes, se obtuvo ciclopropilmetil-(1-pirimidin-2-il-etil)-amina en bruto que se usó inmediatamente en la siguientes etapa sin purificación adicional.

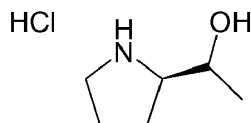
## Ciclopropil-(R)-pirrolidino-2-il-metanol (comp. n° 21 a)



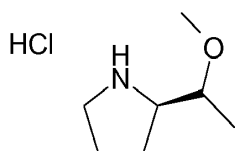
15 Se añadió una solución 1 M de cloruro de ciclopropilmagnesio (1,3 ml, 1,3 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-2-formil-pirrolidino-1-carboxílico (200 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente y la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la extracción (3 veces con diclorometano), el secado las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se calentó con hidróxido sódico acuoso a 100°C durante 3 días para dar 20 mg de ciclopropil-(R)-pirrolidino-2-il-metanol en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Hidrocloruro de (R)-1-pirrolidin-2-il-etanol (comp. nº 21 b)

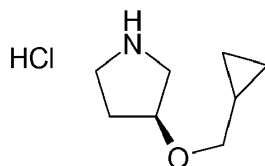


e hidrocloruro de (R)-2-(1-metoxi-etil)-pirrolidina (comp. nº 21c)



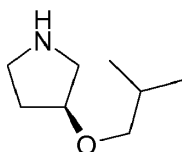
- 5 Se añadió una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio (0,753 ml, 2,1 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-2-formil-pirrolidino-1-carboxílico (300 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente y la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la extracción (3 veces con diclorometano), el secado de las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y la evaporación de los disolventes, se añadió hexametildisilazida sódica (194 mg, 1,06 mmol) y después de 5 min se añadió yodometano (150 mg, 1,06 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Después del tratamiento estándar, la mezcla resultante se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano. Después de 2 h, los disolventes se evaporaron para dar una mezcla de hidrocloruro de (R)-1-pirrolidin-2-il-etanol e hidrocloruro de (R)-2-(1-metoxi-etil)-pirrolidina que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10

Hidrocloruro de (S)-3-ciclopropilmetoxi-pirrolidina (comp. nº 22a)



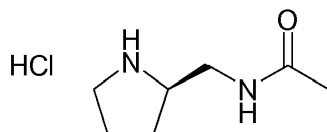
- 15 Se añadió hexametildisilazida sódica (3,5 g, 19 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidino-1-carboxílico (3,0 g, 16 mmol) en dimetilformamida seca a 0°C y después de agitar durante 5 min se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (2,38 g, 17,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min a 0°C, as continuación a temperatura ambiente durante 3 h. Después de otra adición de 1,5 g de hexametildisilazida sódica y 1,4 g de bromuro de ciclopropilmetilo la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. Después de la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, los disolventes se evaporaron y la mezcla en bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (42 ml, 168 mmol). Después de la adición de ácido clorhídrico acuoso la capa orgánica se descartó y la capa acuosa se criodesecó para dar 2,89 g de hidrocloruro de (S)-3-ciclopropilmetoxi-pirrolidina en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (método 7): Rt = 0,34 min; m/z = 142,1 (M+H<sup>+</sup>).
- 20
- 25

(S)-3-Isobutoxi-pirrolidina (comp. nº 22b)



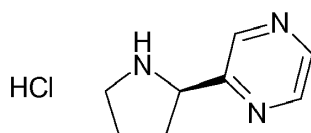
- 30 El compuesto como sus sal de ácido trifluoroacético se obtuvo a partir de éster terc-butílico de ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidino-1-carboxílico siguiendo una secuencia de reacción según la síntesis del comp. nº 22a. Se usó ácido trifluoroacético en lugar de cloruro de hidrógeno en la desprotección final. LC/MS (método 5): Rt = 0,78 min; m/z = 144,2 (M+H<sup>+</sup>).

Hidrocloruro de N-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-acetamida (comp. n° 23a)



5 Se añadieron trietilamina (190 mg, 1,872 mmol) y cloruro de acetilo (54 mg, 0,686 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-2-aminometil-pirrolidino-1-carboxílico (125 mg, 0,624 mmol) en diclorometano seco a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano y los disolventes se evaporaron. La mezcla en bruto se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en un exceso de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano, los disolventes se evaporaron para dar 100 mg de hidrocloruro de N-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-acetamida en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (método 5): Rt = 0,48 min; m/z = 143,13 (M+H<sup>+</sup>).

10 Hidrocloruro de (R)-2-pirrolidin-2-ilpiracina (comp. n° 24a)

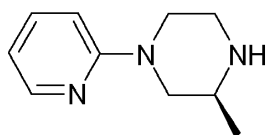


15 Según el documento WO 2008/053319, se añadió a -78°C sec-butil-litio 1,4 M en ciclohexano (8,3 ml, 11,7 mmol) a lo largo de 30 min a una solución de (-)-esparteína (2,7 g, 11,7 mmol) y éster terc-butílico de ácido pirrolidino-1-carboxílico (2 g, 11,7 mmol) en metil-terc-butil-éter seco y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 h. Se añadió a -78°C solución de cloruro de cinc 0,5 M en tetrahidrofurano (14 ml, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C y 30 min a 25°C. Esta mezcla se añadió a través de una jeringa a una solución de 2-bromopiracina (1,48 g, 9,34 mmol), acetato de paladio(II) (105 mg, 0,467 mmol) y aducto de ácido tetrafluorobórico-tri-terc-butilfosfina (169 mg, 0,584 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar lentamente hasta 25°C durante la noche. El sólido se separó por filtración, se añadió a la solución hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 750 mg de producto en bruto que se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (0,8 ml, 3,2 mmol) durante 2 días, y después de la adición de agua se liofilizó para dar 200 mg (17%) de hidrocloruro de (R)-2-pirrolidin-2-ilpiracina en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC/MS (método 7): Rt = 0,14 min; m/z = 150,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

25

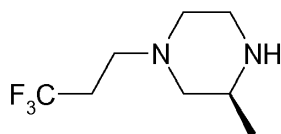
(S)-3-metil-1-piridin-2-il-piperacina (comp. n° 25a)



30 Una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-2-metil-piperacino-1-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol), 2-bromopiridina (156 mg, 1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (228 mg, 1,5 mmol) en N-metilpirrolidinona (10 ml) se agitó a 130°C durante 2 h. Se aisló éster terc-butílico de ácido (S)-2-metil-4-piridin-2-il-piperacino-1-carboxílico mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético), y a continuación se desprotegió con ácido trifluoroacético/diclorometano (1 h) para dar, después de la evaporación de todos los disolventes, (S)-3-metil-1-piridin-2-il-piperacina como su sal de ácido trifluoroacético que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

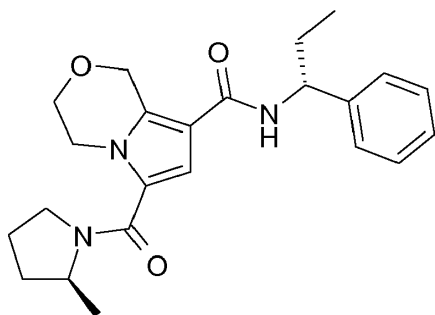
35

(S)-3-metil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperacina (comp. n° 25b)



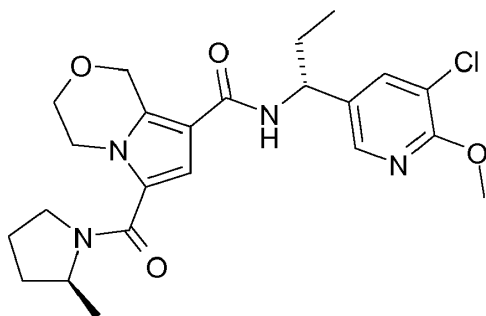
Una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-2-metil-piperacino-1-carboxílico (200 mg, 1 mmol), 1,1,1-trifluoro-3-yodo-propano (268 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (200 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80°C durante 3 días. Después del tratamiento estándar (hidrogenocarbonato sódico acuoso, diclorometano), el éster terc-butílico de ácido (S)-2-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperacino-1-carboxílico se desprotegió bajo condiciones estándar con ácido trifluoroacético (1 h) para dar sal de ácido trifluoroacético de (S)-3-metil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperacina que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LC/MS (método 7): Rt = 0,07 min; m/z = 197,2 (M+H<sup>+</sup>).

((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16a)



Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (136 mg, 1 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (193 mg, 1 mmol) a una solución de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7c) (300 mg, 0,914 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla se agitó durante 90 min a 50°C, a continuación se añadió (R)-1-fenil-propilamina (85 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió un exceso de agua, el sólido que precipitaba se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 243 mg (67%) de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16a; los compuestos con un número de compuesto que empieza por "16" son compuestos de la fórmula I) como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,12 min; m/z = 396,22 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,07 (1H, d), 7,26-7,35 (5H, m), 7,19-7,22 (1H, m), 4,98 (1 H, d), 4,81-4,89 (2H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 3,80-3,85 (1 H, m), 3,68 (2H, s a), 2,03-2,09 (1 H, m), 1,92-1,99 (1 H, m), 1,74-1,84 (3H, m), 1,53-1,59 (1 H, m), 1,18 (3H, d), 0,88 (3H, t).

[(R)-1-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16b)

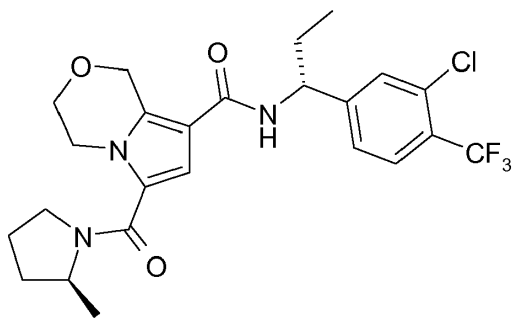


Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (58 mg, 0,30 mmol) a una solución de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7c) (75 mg, 0,270 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 50°C, a continuación se añadieron hidrocloreuro de (R)-1-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-propilamina (70 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (82 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se filtró a

través de un pequeño cartucho filtrante y la solución se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 103 mg (83%) de [(R)-1-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 2): Rt = 1,24 min; m/z = 461,12 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,08 (2H, m), 7,86 (1 H, s), 7,19 (1 H, s), 4,97 (1 H, d), 4,83-4,89 (2H, m), 3,80-4,30 (8H, m), 3,68 (2H, s a), 2,03-2,10 (1 H, m), 1,99-1,92 (1 H, m), 1,72-1,84 (3H, m), 1,52-1,59 (1 H, m), 1,18-1,19 (3H, d), 0,87 (3H, t).

5

[(R)-1-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16c)

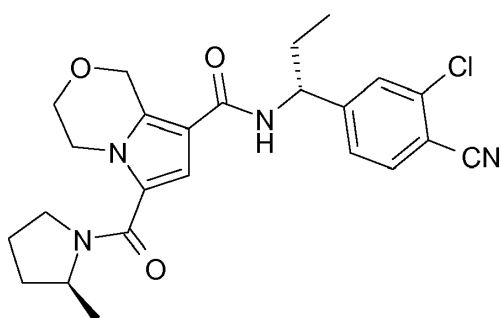


10 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (58 mg, 0,30 mmol) a una solución de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7c) (75 mg, 0,270 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 50°C, a continuación se añadieron hidrocloreto de (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-propilamina (81 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (82 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un pequeño cartucho filtrante y la solución se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 98 mg (73%) de [(R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 3): Rt = 2,03 min; m/z = 498,22 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,20 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,67 (1 H, s), 7,50 (1 H, d), 7,25 (1 H, s), 4,96 (1 H, d), 4,83-4,91 (m, 2H), 4,18-4,30 (2H, m), 3,92-4,01 (2H, m), 3,79-3,85 (1 H, m), 3,69 (2H, s a), 2,07 (1 H, m), 1,96 (1 H, m), 1,76-1,85 (3H, m), 1,54-1,60 (1 H, m), 1,19 (3H, d), 0,90 (3H, t).

15

20

[(R)-1-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16d)

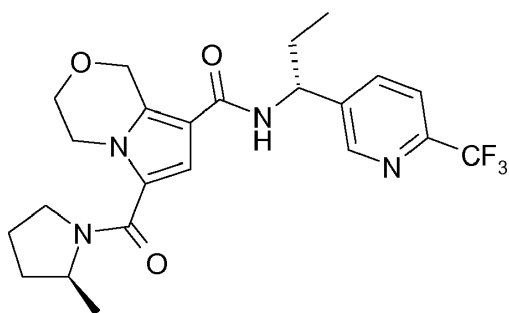


25 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (58 mg, 0,30 mmol) a una solución de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7c) (75 mg, 0,270 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 50°C, a continuación se añadieron hidrocloreto de 4-((R)-1-amino-propil)-2-cloro-benzonitrilo (68 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un pequeño cartucho filtrante y la solución se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 82 mg (67%) de [(R)-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 2): Rt = 1,24 min; m/z = 455,08 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,20 (1 H, d), 7,94 (1 H, d), 7,70 (1 H, s), 7,50 (1 H, d), 7,24 (1 H, s), 4,95 (1 H, d), 4,82-4,92 (2H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 3,70-4,00 (5H, m), 2,07 (1 H, m), 1,97 (1 H, m), 1,74-1,85 (3H, m), 1,57 (1 H, m), 1,19 (3H, d), 0,89 (3H, t).

30

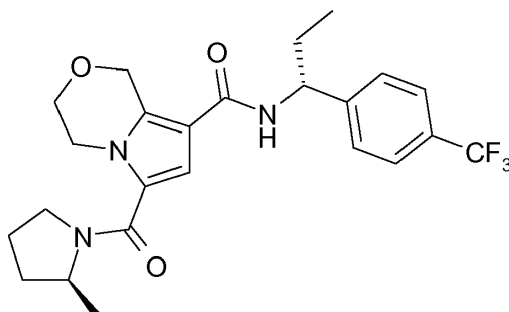
35

[(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16e)



5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,197 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38 mg, 0,197 mmol) a una solución de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 7c) (50 mg, 0.180 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 90 min a 50°C, a continuación se añadieron hidrocloreuro de (R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina (48 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (55 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un pequeño cartucho filtrante y la solución se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetronitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 45 mg (54%) de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 5): Rt = 4,12 min; m/z = 465,35 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 8,76 (1 H, s), 8,26 (1 H, d), 8,01 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 7,24 (1 H, s), 4,93-4,98 (2H, m), 4,84 (1 H, d), 4,20-4,29 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 3,79-3,84 (1 H, m), 3,69 (2H, s a), 2,07 (1 H, m), 1,96 (1 H, m), 1,77-1,89 (3H, m), 1,56 (1 H, m), 1,19 (3H, d), 0,92 (3H, t).

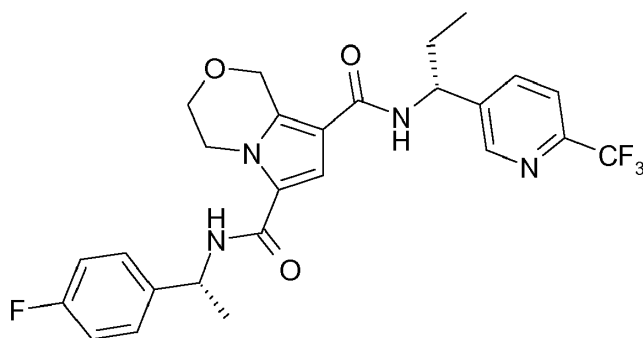
[(R)-1-(4-Trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16f)



20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,593 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (114 mg, 0,593 mmol) a una solución de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 7c) (150 mg, 0.593 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla se agitó durante 90 min a 50°C, a continuación se añadió (R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propilamina (120 mg, 0,593 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetronitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 163 mg (65%) de [(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,29 min; m/z = 464,22 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,18 (1 H, d), 7,69 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,26 (1 H, s), 4,96 (1 H, d), 4,83-4,92 (2H, m), 4,20-4,30 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 3,80-3,85 (1 H, m), 3,69, (2H, s a), 2,06 (1 H, m), 1,96 (1 H, m), 1,76-1,85 (3H, m), 1,54-1,59 (1 H, m), 1,19 (3H, d), 0,90 (3H, t).



6-[(R)-1-(4-Fuorofenil)-etil]-amida}8-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16g)

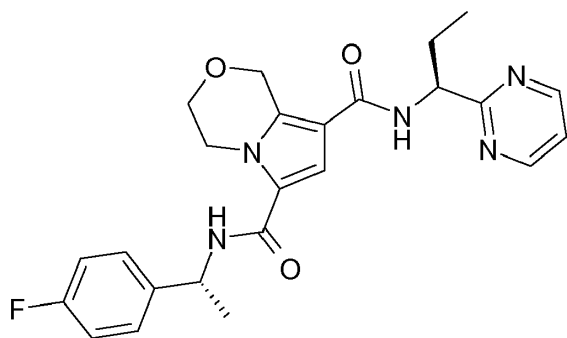


5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,331 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (64 mg, 0,331 mmol) a una solución de ácido 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7o) (100 mg, 0,301 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 90 min a 50°C, a continuación se añadió otra porción de 1-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,033 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6 mg, 0,033 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min a 50°C, a continuación se añadieron hidrocloreto de (R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilamina (80 mg, 0,331 mmol) y trietilamina (67 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadieron agua y diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua e hidrogenocarbonato sódico acuoso y después de la evaporación de los disolventes el producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 89 mg (57%) de 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 2): Rt = 1,28 min; m/z = 519,11 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,77 (1 H, s), 8,52 (1 H, d), 8,37 (1 H, d), 8,04 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,41-7,44 (2H, m), 7,31 (1 H, s), 7,14 (2H, t), 5,07-5,12 (1 H, m), 4,85-4,98 (3H, m), 4,12-4,21 (2H, m), 3,86-3,89 (2H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 1,43 (3H, d), 0,91 (3H, t).

10

15

6-[(R)-1-(4-Fuorofenil)-etil]-amida}8-[(S)-1-pirimidin-2-il-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16h)



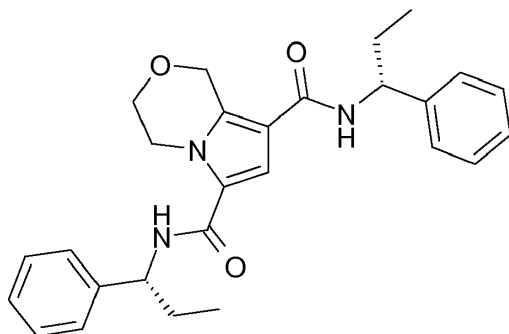
20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (103 mg, 0,761 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (146 mg, 0,761 mmol) a una solución de ácido 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 7o) (230 mg, 0,692 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla se agitó durante 90 min a 50°C, a continuación se añadieron hidrocloreto de (S)-1-pirimidin-2-il-propilamina (comp. n° 15a) (120 mg, 0,331 mmol) y trietilamina (210 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadieron agua y diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua e hidrogenocarbonato sódico acuoso y después de la evaporación de los disolventes el producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético). Después de la evaporación del acetonitrilo y la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la extracción (3 veces con diclorometano), el secado sobre sulfato sódico y la evaporación de los disolventes, el residuo se disolvió en metil-terc-butil-éter, se añadió heptano y la mezcla se evaporó hasta sequedad para dar 125 mg (40%) de 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,15 min; m/z = 452,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz): δ (ppm) = 8,77 (1 H, d), 8,48 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,38-7,44 (4H, m), 7,14 (2H, t), 5,06-5,13 (1 H, m), 4,99-5,04 (1 H, m), 4,91 (2H, c), 4,19 (2H, m), 3,89 (2H, t), 1,78-1,99 (2H, m), 1,44 (3H, d), 0,88 (3H, t).

25

30

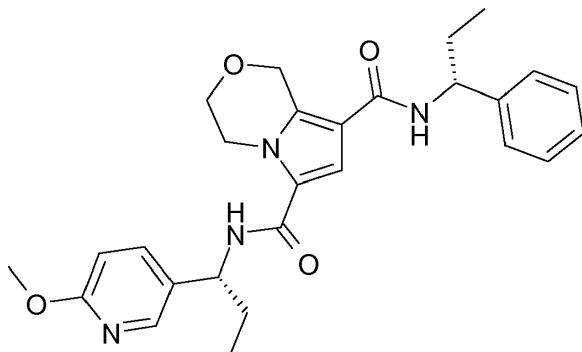
35

Bis-(((R)-1-fenilpropil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 16i)



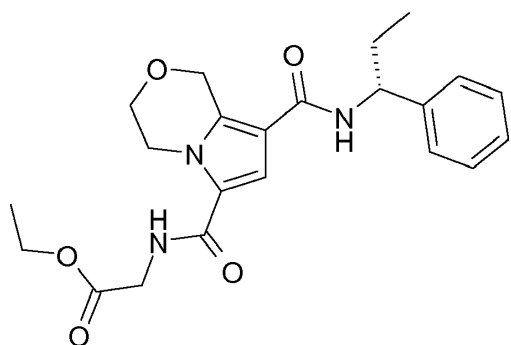
Una solución de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-bromo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 12a) (200 mg, 0,551 mmol), hexacarbonilo de molibdeno(0) (44 mg, 0,165 mmol), trans-di-(μ-acetato)bis[2-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio(II) (52 mg, 0,055 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (500 mg, 3,31 mmol) y (R)-1-fenil-propilamina (745 mg, 5,51 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se calentó durante 30 min a 130°C en un reactor de microondas, a continuación se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron hasta sequedad y el producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 86 mg (35%) de bis-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,28 min; m/z = 446,38 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,44 (1H, d), 8,15 (1 H, d), 7,25-7,40 (9H, m), 7,22 (2H, c), 4,80-5,00 (4H, m), 4,15 (2H, m), 3,87 (2H, m), 1,73-1,80 (4H, m), 0,85-0,90 (6H, m).

6-(((R)-1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-propil)-amida) 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 16j)



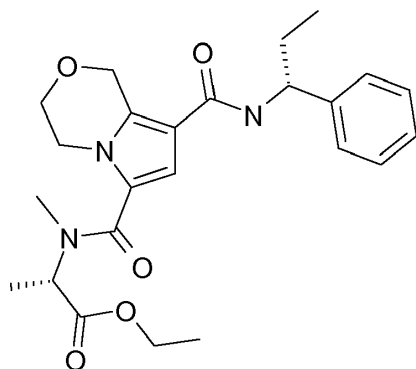
Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (339 mg, 2,51 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (482 mg, 2,51 mmol) a una solución de ácido 8-(((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico (comp. nº 11 a) (750 mg, 2,28 mmol) en dimetilformamida (25 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 25°C, a continuación se añadió otra porción de 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (48 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min adicionales. Se añadió (R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propilamina (418 mg, 2,52 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadieron otras 3 porciones de (R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propilamina (total de 160 mg, 0,963 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h. Aproximadamente la mitad de los disolventes se evaporaron, se añadió diclorometano en exceso y la mezcla se lavó consecutivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se agitó en 20 ml de éter dietílico durante 1 h, el sólido formado se filtró para dar 0,85 g (78%) de 6-(((R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propil)-amida) 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico como un sólido blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,26 min; m/z = 477,4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,46 (1 H, d), 8,15-8,17 (2H, m), 7,74 (1 H, d), 7,28-7,37 (5H, m), 7,20 (1 H, t), 6,80 (1 H, d), 4,80-4,92 (4H, m), 4,15 (2H, m), 3,86-3,89 (2H, m), 3,83 (3H, s), 1,73-1,88 (4H, m), 0,80-0,92 (6H, m).

Éster etílico de ácido {[8-((R)-1-Fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético (comp. nº 16k)



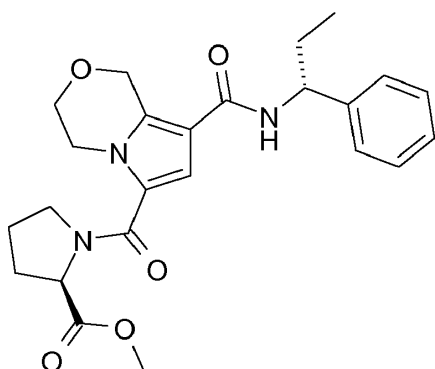
5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0,168 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (32 mg, 0,168 mmol) a una solución de ácido 8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1 H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico (comp. nº 11a) (50 mg, 0,168 mmol) en dimetilformamida (1,7 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 40°C, a continuación se añadió éster etílico de ácido amino-acético (17 mg, 0,168 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió diclorometano en exceso y la mezcla se lavó consecutivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se  
10 disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo, se añadió agua en exceso y la solución se criodesecó para dar 52 mg (82%) de éster etílico de ácido {[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético. LC/MS (método 4): Rt = 1,19 min; m/z = 414,2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,46 (1 H, t), 8,21 (1 H, d), 7,35-7,36 (3H, m), 7,30 (2H, t), 7,21 (1 H, t), 4,91 (2H, dd), 4,82 (1 H, c), 4,19 (2H, t), 4,11 (2H, c), 3,90-3,92 (4H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 1,21 (3H, t), 0,88 (3H, t).

15 Éster etílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico (comp. nº 16l)



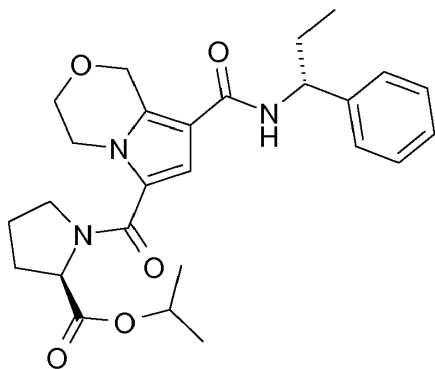
20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,335 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (64 mg, 0,335 mmol) a una solución de ácido 8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico (comp. nº 11 a) (100 mg, 0,335 mmol) en dimetilformamida (2,2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 25°C, a continuación se añadieron hidrocloreto de éster etílico de ácido (S)-2-metilamino-propiónico (56 mg, 0,335 mmol) (preparado a partir de ácido (S)-2-metilamino-propiónico mediante calentamiento en etanol y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 18 h y evaporación de los disolventes) y trietilamina (62 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió otra porción de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (13 mg, 0,067 mmol) e hidrocloreto de éster etílico de ácido (S)-2-metilamino-propiónico (12 mg, 0,067 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de la filtración de la mezcla a través de un cartucho filtrante corto la solución se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 68 mg (51%) de éster etílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico. LC/MS (método 2): Rt = 1,11  
25 min; m/z = 442,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN: δ (ppm) = 8,46 (1 H, t), 8,21 (1 H, d), 7,35-7,36 (3H, m), 7,30 (2H, t), 7,21 (1 H, t), 4,91 (2H, dd), 4,82 (1 H, c), 4,19 (2H, t), 4,11 (2H, c), 3,90-3,92 (4H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 1,21 (3H, t), 0,88 (3H, t).  
30

Éster metílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-Fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico (comp. nº 16m)



5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (91 mg, 0,670 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (128 mg, 0,670 mmol) a una solución de ácido 8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico (comp. nº 11 a) (200 mg, 0,61 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 45 min a 25°C, a continuación se añadieron hidrocloreto de éster metílico de ácido (R)-pirrolidino-2-carboxílico (111 mg, 0,670 mmol) y trietilamina (123 mg, 1,218 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió diclorometano en exceso y la mezcla se lavó consecutivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuosos y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (gel de sílice, elución con heptano/acetato de etilo) para dar 55 mg (21%) éster metílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,21 min; m/z = 440,29 (M+H<sup>+</sup>).

15 Éster isopropílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-Fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico (comp. nº 16n)

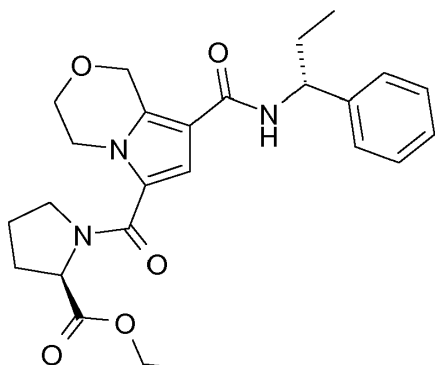


20 Una mezcla de éster metílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico (comp. nº 16m) (171 mg, 0,389 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (4 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (1 ml, 2 mmol) se sometió a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso en exceso y se extrajo con diclorometano. Los disolventes se evaporaron para dar 140 mg de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico.

25 Una solución de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico en isopropanol y 2 gotas de ácido clorhídrico acuoso concentrado se calentó hasta reflujo durante la noche. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo, se añadió agua en exceso y la solución se criodesecó para dar 27 mg (49%) de éster isopropílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,27 min; m/z = 468,35 (M+H<sup>+</sup>).

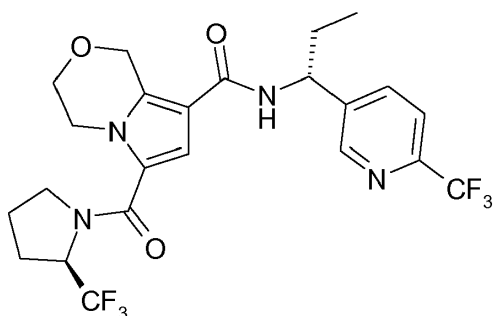
30

Éster etílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico (comp. n° 16ff)



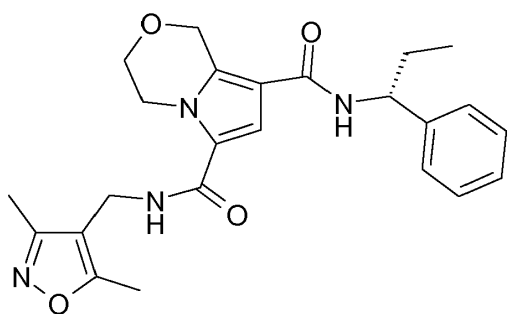
- 5 El compuesto se obtuvo a partir del comp. n° 16m como compuesto de partida análogamente a la síntesis del comp. n° 16n. El isopropanol se reemplazó por etanol para formar el éster. LC/MS (método 4): Rt = 1,24 min; m/z = 454,27 (M+H<sup>+</sup>)

[(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((R)-2-trifluorometil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16o)



- 10 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,206 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (40 mg, 0,206 mmol) a una solución de ácido 8-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico (comp. n° 11 h) (62 mg, 0,187 mmol) en dimetilformamida (0,6 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 50°C, a continuación se añadieron (R)-2-trifluorometil-pirrolidina (42 mg, 0,206 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 24 h. Se añadió un exceso de agua, el sólido que precipitaba se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó a vacío para dar 66 mg (68%) de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((R)-2-trifluorometil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 5): Rt = 4,55 min; m/z = 519,13 (M+H<sup>+</sup>).

6-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16pq)



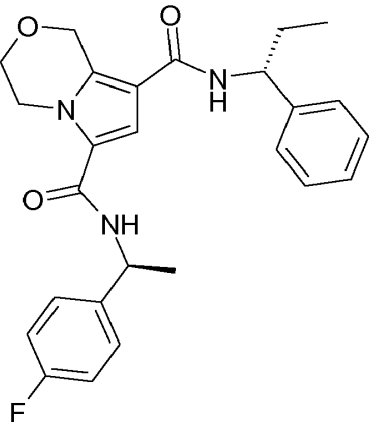
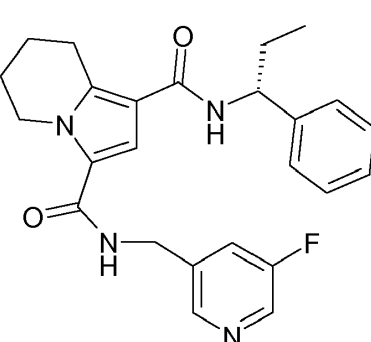
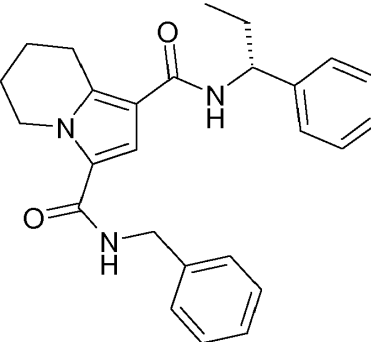
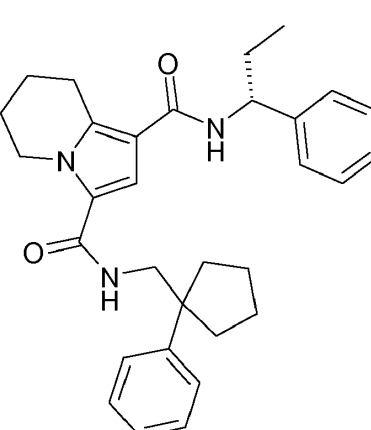
- 20 Una solución de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-(2,2,2-tricloro-acetil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 10a) (60 mg, 0,140 mmol) y C-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metilamina (21 mg, 0,167 mmol) en tetrahidrofurano se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió otra porción de C-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metilamina

(21 mg, 0,167 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Después de la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (gel de sílice, elución con heptano/acetato de etilo) para dar 20 mg (33%) de 6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,18 min; m/z = 437,16 (M+H<sup>+</sup>).

Los compuestos ejemplares de la fórmula I de la Tabla 9 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. n° 16pq. En caso de que se usara la sal de hidrocloreuro de la amina, se añadió adicionalmente a la mezcla de reacción un exceso de 3 equivalentes de trietilamina.

Tabla 9

| Comp. n° (comp. de partida n°) | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 16gr (10a)                     |         | 1,16 (4)                   | 447,41                  |
| 16gs (10a)                     |         | 1,22 (4)                   | 443,37                  |
| 16hs (10a)                     |         | 1,31 (4)                   | 446,26                  |
| 16ht (10a)                     |         | 1,29 (4)                   | 450,24                  |

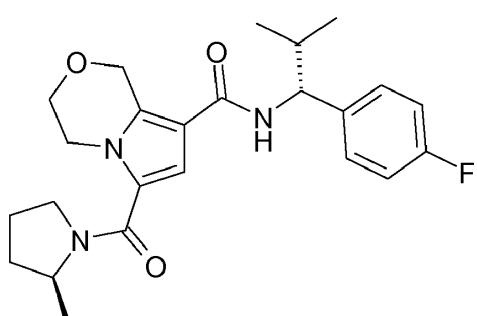
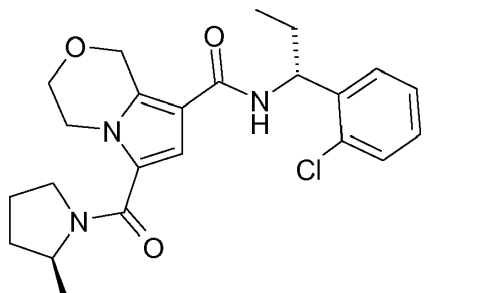
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|                                |    |                            |                         |
| 16nb (10i)                     |   | 1,22 (4)                   | 435,31                  |
| 16nf (10i)                     |  | 1,31 (4)                   | 416,29                  |
| 16ng (10i)                     |  | 1,42 (4)                   | 484,36                  |

| Comp. nº | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16gr     | 8-[[((R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[[((R)-1-piridin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico   |
| 16gs     | 6-(3-Ciano-bencilamida) 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16hs     | 6-[[((S)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico          |
| 16ht     | 6-[[((S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida] 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16nb     | 3-[[5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-amida] 1-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1,3-dicarboxílico               |
| 16nf     | 3-Bencilamida 1-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1,3-dicarboxílico  |
| 16ng     | 3-[[1-Fenil-ciclopentilmetil)-amida] 1-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1,3-dicarboxílico                 |

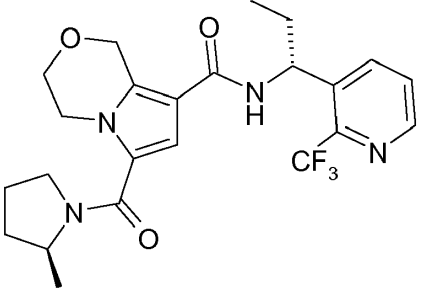
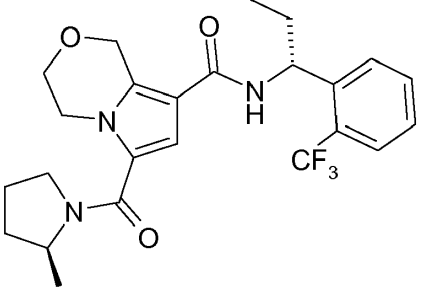
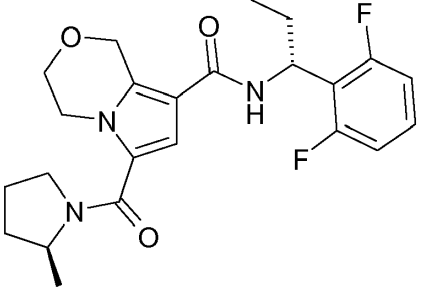
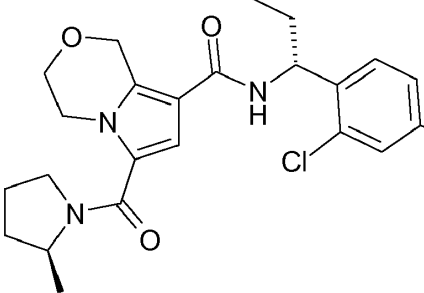
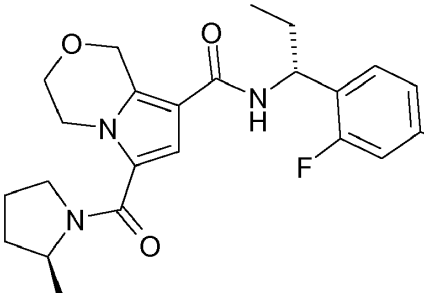
Los compuestos ejemplares de la fórmula I de la Tabla 10 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. nº 16e. Cuando se mencione en la Tabla, se usaba la amina racémica en la reacción, y los productos diastereoisómeros se separaban mediante cromatografía en una fase quiral.

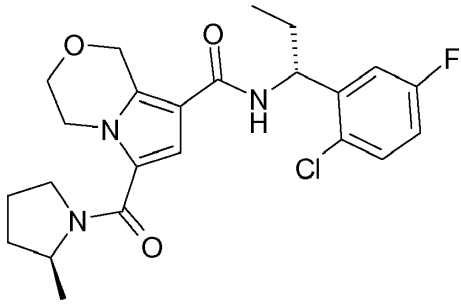
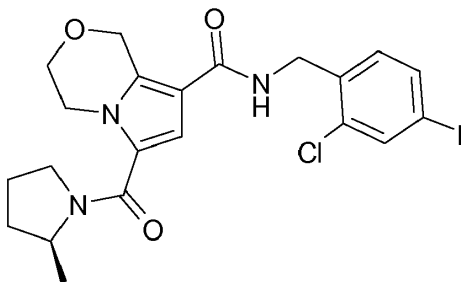
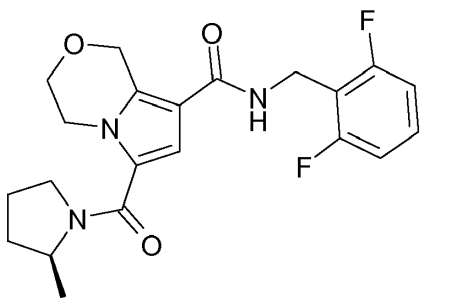
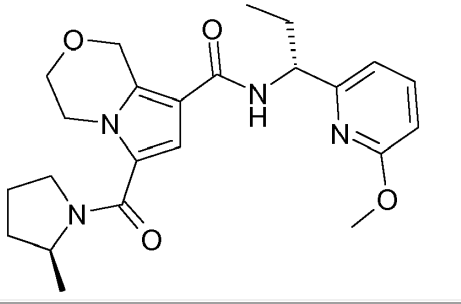
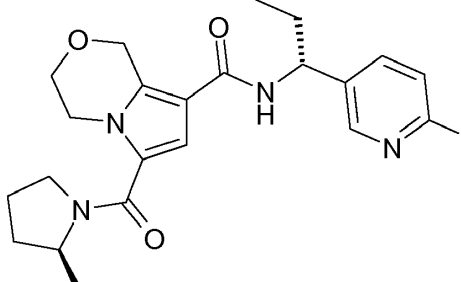
5

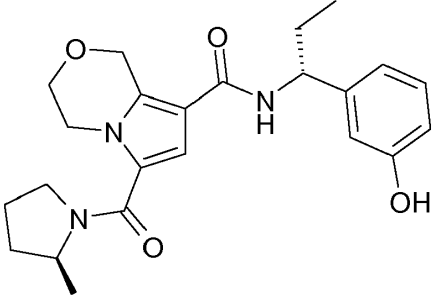
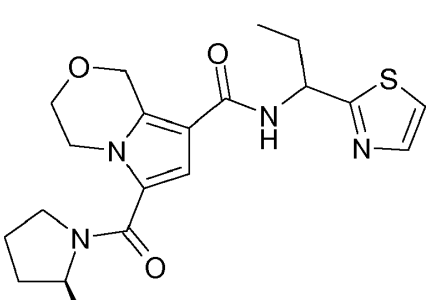
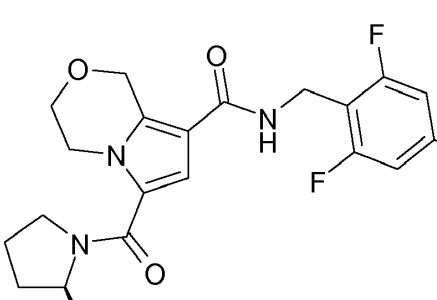
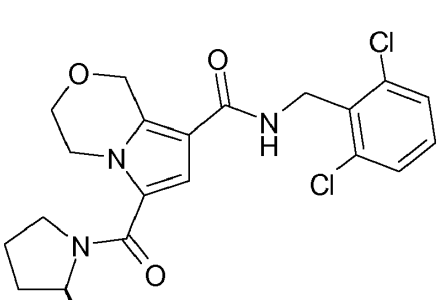
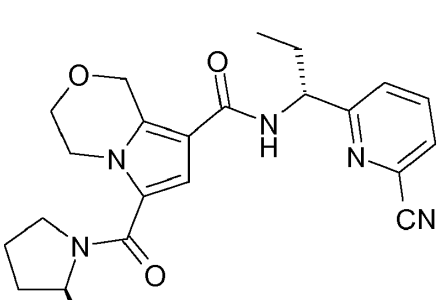
Tabla 10

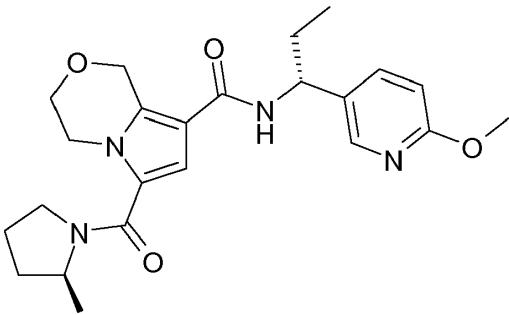
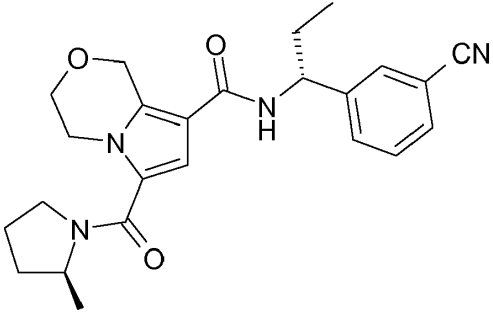
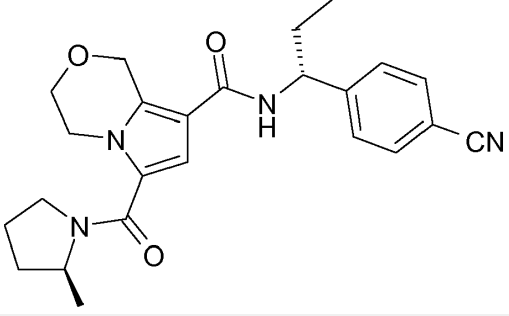
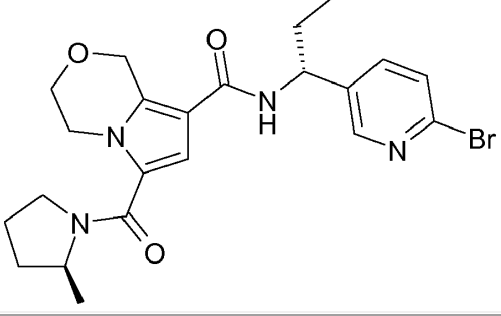
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16p (7c)                       |  | 1,28 (4)          |          | 428,31                  |
| 16q (7c)                       |  | 1,28 (4)          |          | 430,18                  |
| 16r (7c)                       |  | 1,22 (4)          |          | 465,28                  |

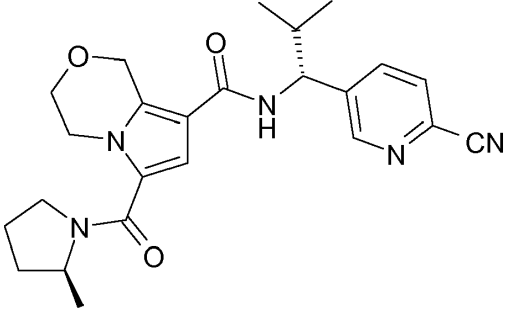
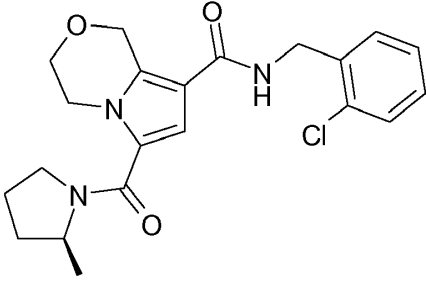
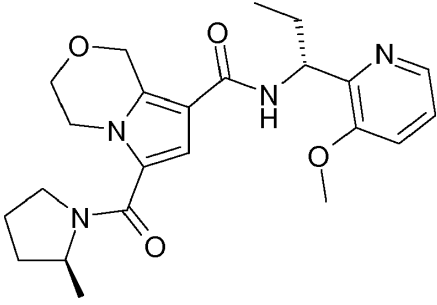
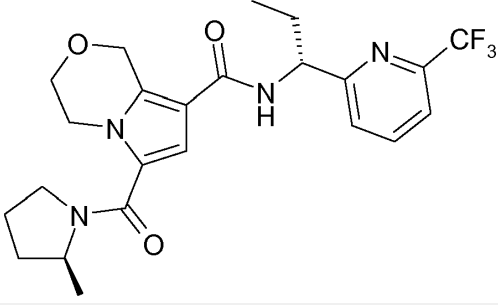
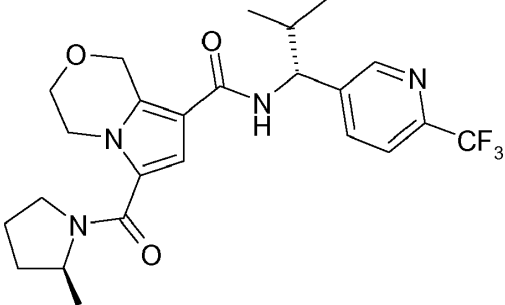


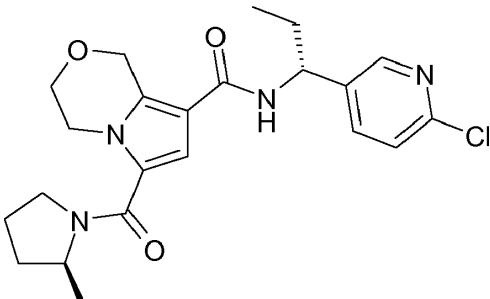
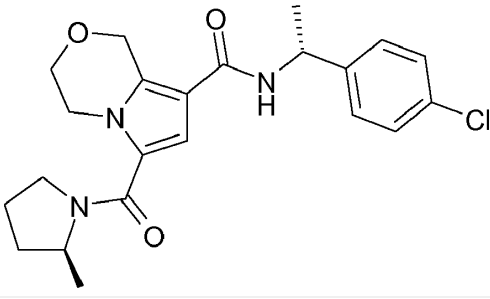
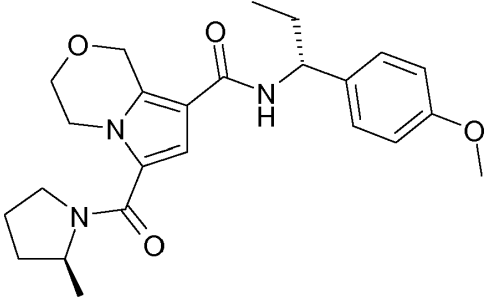
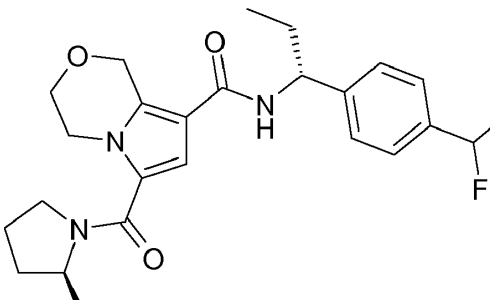
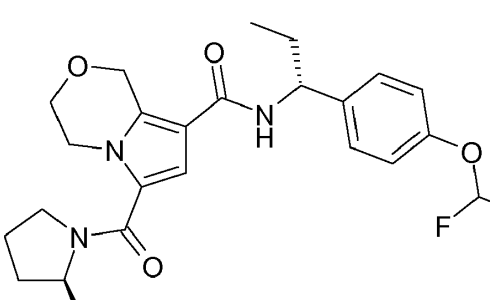
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16s (7c)                       |   | 1,3 (4)           |          | 464,21                  |
| 16t (7c)                       |  | 1,13 (4)          |          | 432,27                  |
| 16u (7c)                       |  | 1,29 (4)          |          | 448,19                  |
| 16v (7c)                       |  | 1,26 (4)          |          | 432,21                  |
| 16w (7c)                       |   | 1,3 (4)           |          | 448,18                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16x (7c)                       |    | 4,18 (5)          |          | 420,15                  |
| 16y (7c)                       |  | 1,18 (4)          |          | 404,16                  |
| 16z (7c)                       |  | 4,12 (5)          |          | 427,34                  |
| 16aa (7c)                      |  | 1,02 (2)          |          | 422,3                   |
| 16ab (7c)                      |   | 1,14 (4)          |          | 412,29                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16ae (7c)                      |    | 3,43 (5)          |          | 403,26                  |
| 16af (7c)                      |  | 1,07 (2)          |          | 422,23                  |
| 16ag (7c)                      |  | 1,11 (2)          |          | 436,2                   |
| 16ah (7c)                      |  | 3,79 (5)          |          | 422,26                  |

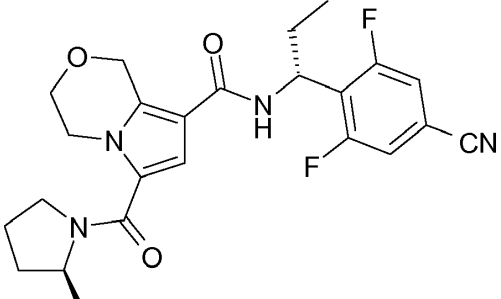
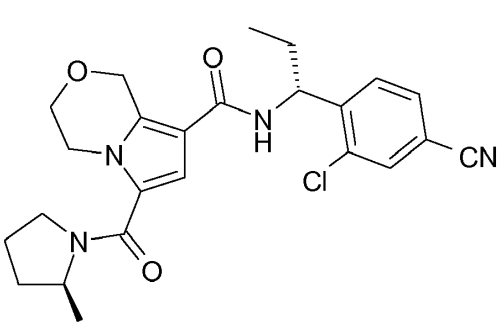
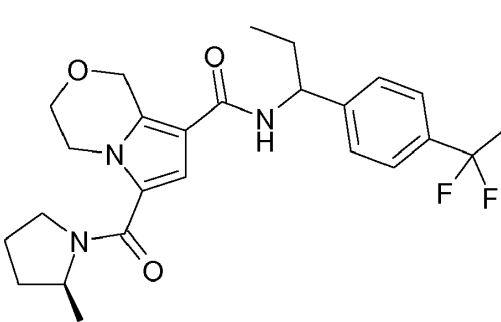
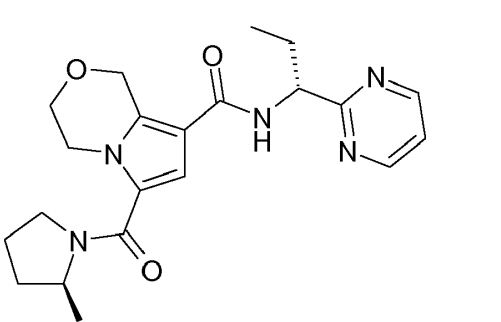
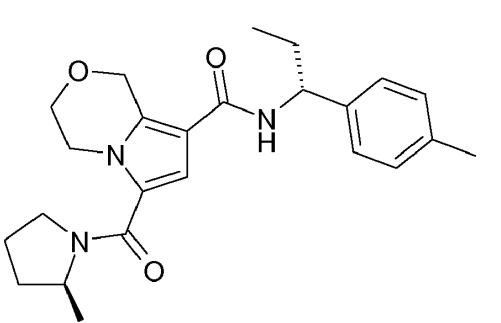
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ai (7c)                      |    | 1,04 (2)          |          | 427,01                  |
| 16aj (7c)                      |   | 4,02 (5)          |          | 421,42                  |
| 16ak (7c)                      |  | 1,08 (2)          |          | 421,28                  |
| 16al (7c)                      |  | 1,07 (2)          |          | 475,18                  |
| 16am (7c)                      |  | 1,18 (4)          |          | 436,25                  |

| Comp. n° (comp. de partida n°) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16an (7c)                      |    | 1,21 (4)          |          | 402,17                  |
| 16ao (7c)                      |   | 1,1 (4)           |          | 427,26                  |
| 16ap (7c)                      |  | 1,26 (4)          |          | 465,21                  |
| 16aq (7c)                      |  | 1,13 (2)          |          | 479,25                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ar (7c)                      |    | 1,07 (2)          |          | 431,2                   |
| 16as (7c)                      |   | 1,24 (4)          |          | 416,13                  |
| 16at (7c)                      |  | 1,21 (4)          |          | 426,2                   |
| 16au (7c)                      |  | 1,23 (4)          |          | 446,19                  |
| 16av (7c)                      |  | 1,25 (4)          |          | 462,18                  |

ES 2 623 167 T3

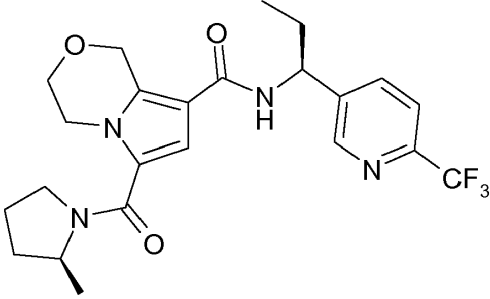
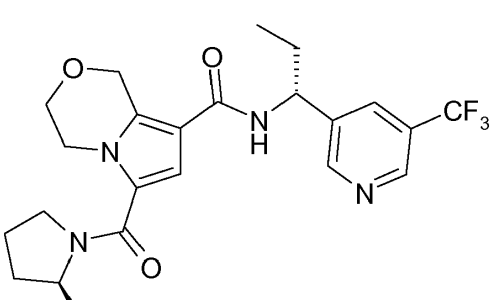
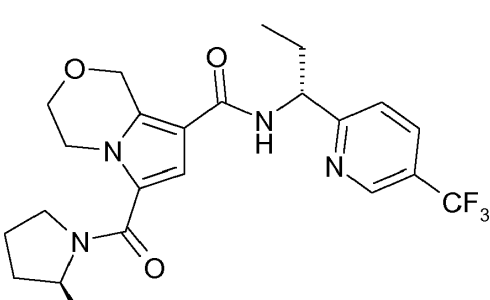
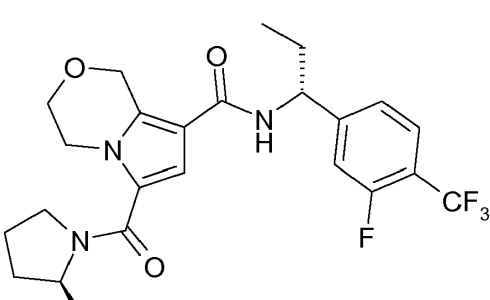
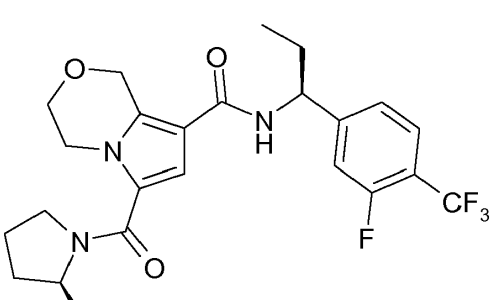
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
| 16aw (7c)                      |         | 1,3 (4)           |          | 480,19                  |
| 16ax (7c)                      |         | 1,33 (4)          |          | 496,16                  |
| 16ay (7c)                      |         | 1,21 (4)          |          | 439,21                  |
| 16az (7c)                      |         | 1,23 (4)          |          | 414,19                  |
| 16ba (7c)                      |         | 1,22 (4)          |          | 457,15                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16bb (7c)                      |   | 1,24 (4)          |          | 455,14                  |
| 16bc (7c)                      |  | 1,26 (4)          |          | 460,19                  |
| 16bd (7c)                      |  | 3,09 (5)          |          | 398,27                  |
| 16be (7c)                      |  | 1,14 (2)          |          | 410,36                  |

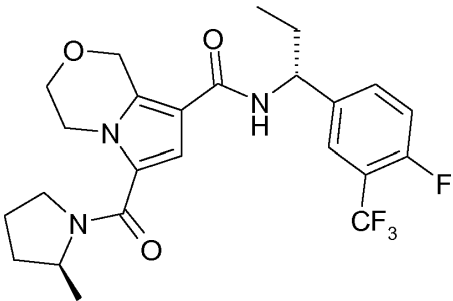
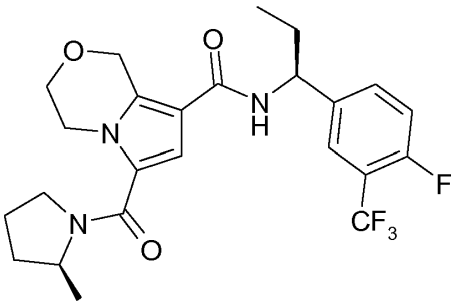
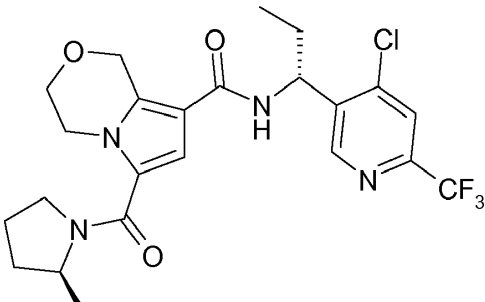
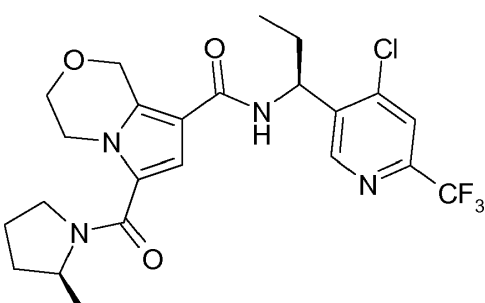


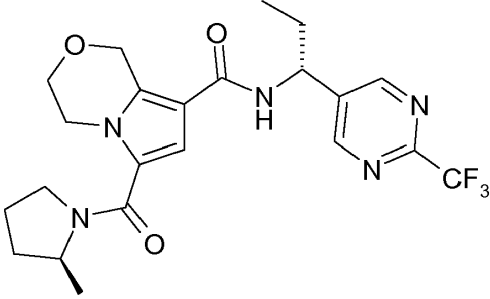
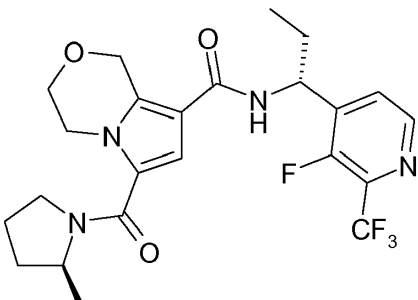
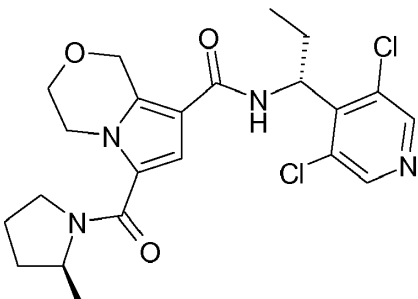
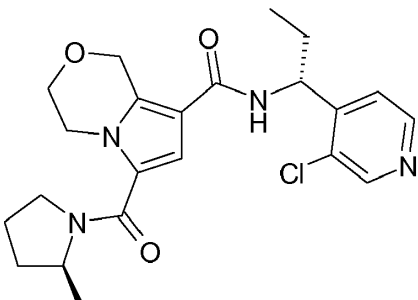
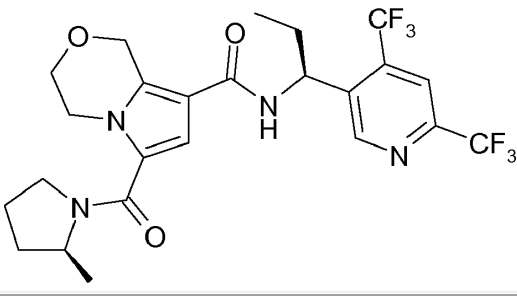
ES 2 623 167 T3

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
| 16bf (7c)                      |         | 1,33 (2)          |          | 522,05                  |
| 16bg (7c)                      |         | 1,31 (2)          |          | 480,09                  |
| 16bh (7c)                      |         | 1,21 (2)          |          | 466,16                  |
| 16bi (7c + 15d)                |         | 1,26 (2)          |          | 479,15                  |
| 16bj (7c)                      |         | 1,24 (2)          |          | 465,1                   |

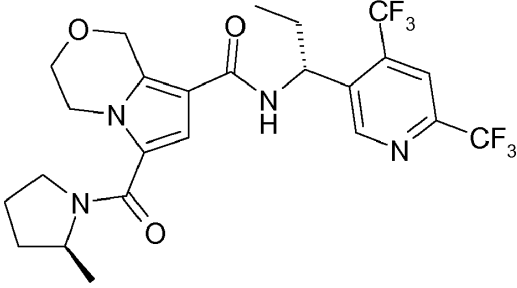
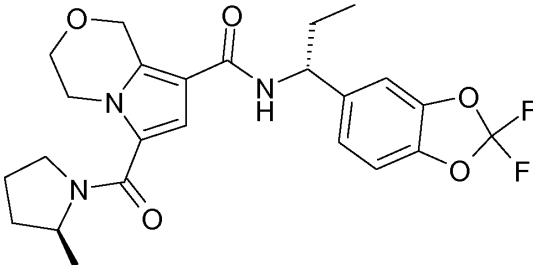
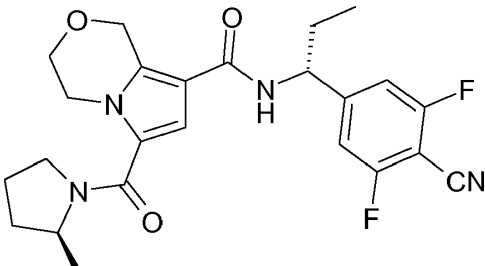
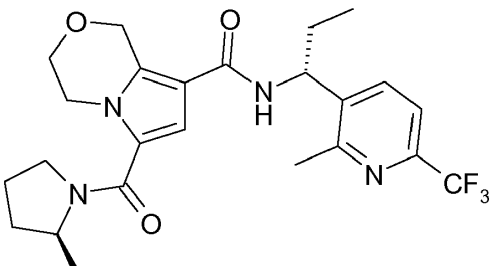
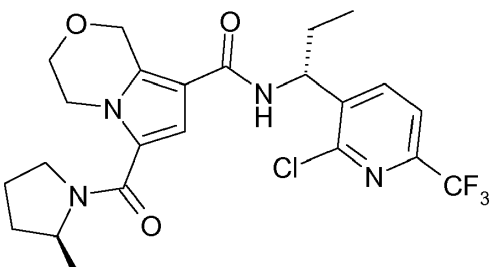
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16bk (7c)                      |    | 1,2 (2)           |          | 465,20                  |
| 16bl (7c)                      |  | 1,24 (2)          |          | 465,12                  |
| 16bm (7c + 15f)                |  | 1,30 (2)          |          | 482,10                  |
| 16bn (7c + 15e)                |  | 1,3 (2)           |          | 482,1                   |

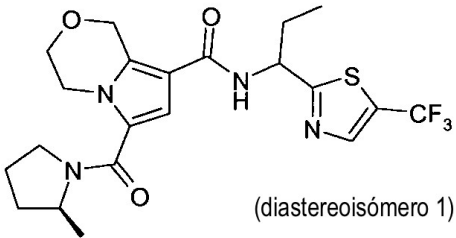
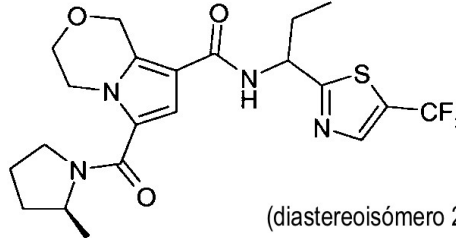
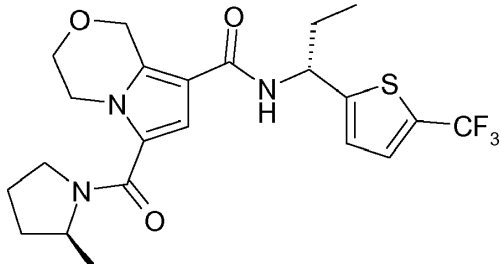
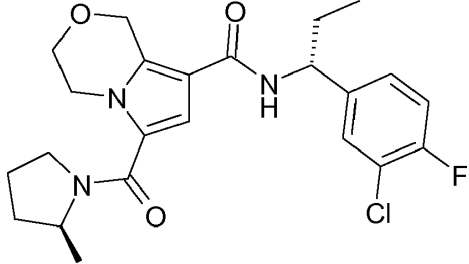
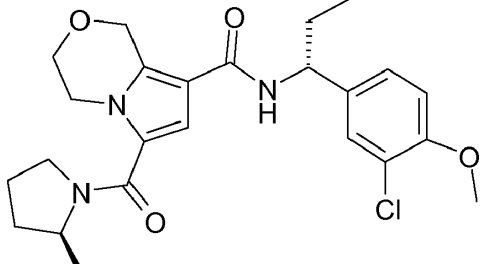
ES 2 623 167 T3

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16bo (7c+ 15h)                 |     | 1,3 (2)           |          | 482,1                   |
| 16bp (7c + 15g)                |    | 1,29 (2)          |          | 482,07                  |
| 16br (7c + 15j)                |  | 1,28 (2)          |          | 499,09                  |
| 16bs (7c + 15i)                |  | 1,28 (2)          |          | 499,06                  |
| 16bt (7c + 15l)                |  | 1,2 (2)           |          | 466,11                  |

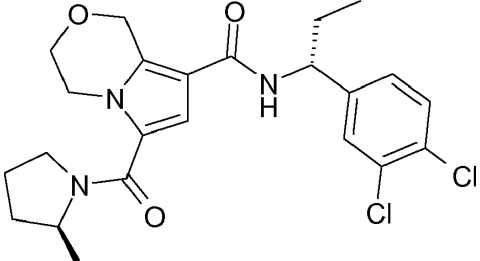
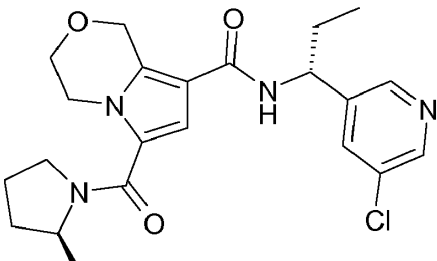
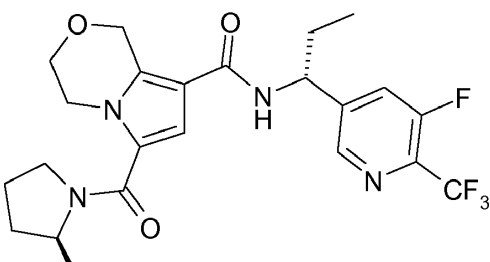
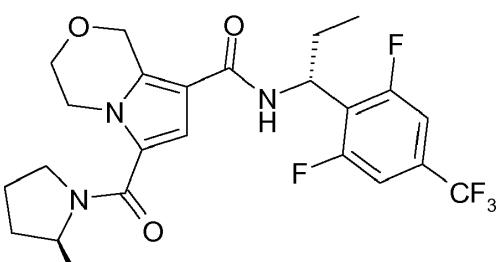
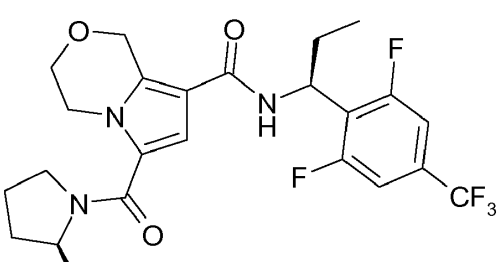
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16bu (7c)                      |    | 1,25 (2)          |          | 483,08                  |
| 16bv (7c)                      |   | 1,22 (2)          |          | 465,04                  |
| 16bw (7c)                      |   | 1,15 (2)          |          | 431,09                  |
| 16bx (7c + 15n)                |  | 1,31 (2)          |          | 533,08                  |
| 16by (7c + 15m)                |  | 1,31 (2)          |          | 533,08                  |

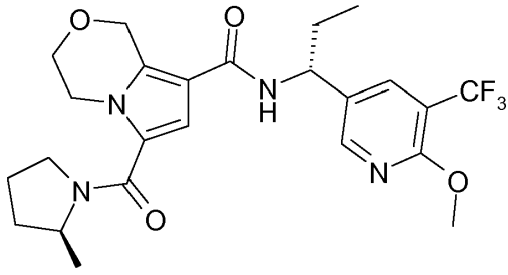
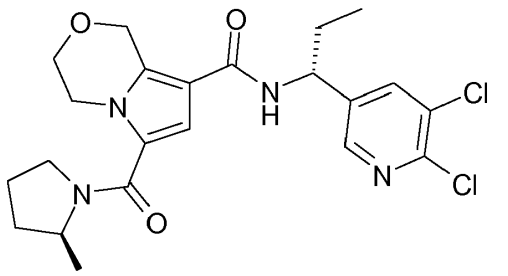
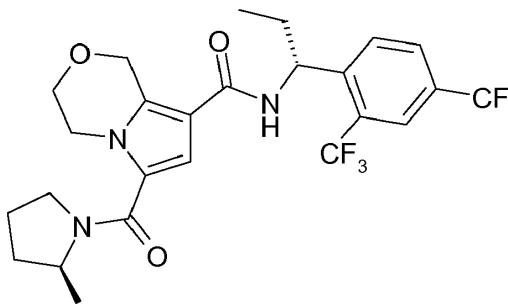
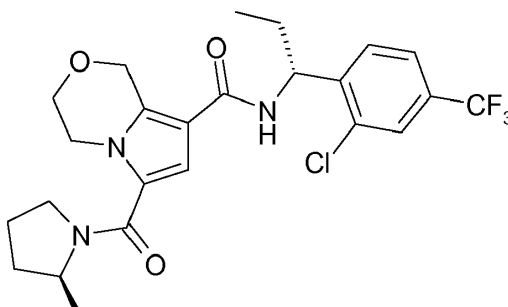
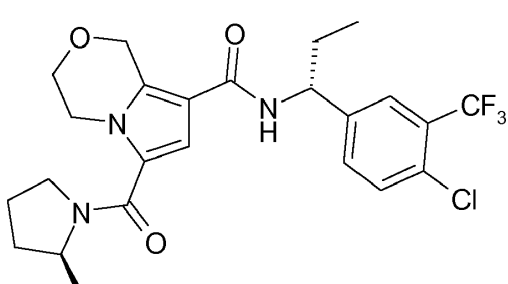
## ES 2 623 167 T3

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16bz (7c)                      |    | 1,3 (2)           |          | 476,14                  |
| 16ca (7c)                      |  | 1,24 (2)          |          | 457,12                  |
| 16cb (7c)                      |  | 1,25 (2)          |          | 479,16                  |
| 16cc (7c)                      |  | 1,28 (2)          |          | 499,07                  |
| 16cd (7c + 15o)                |  | 1,25 (2)          |          | 471,05                  |

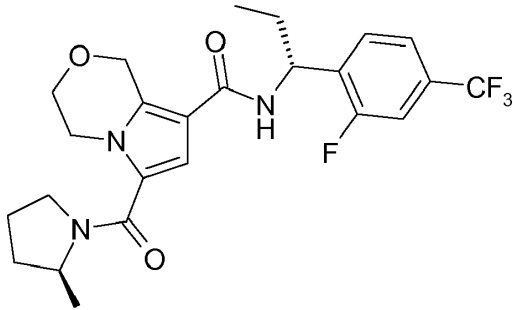
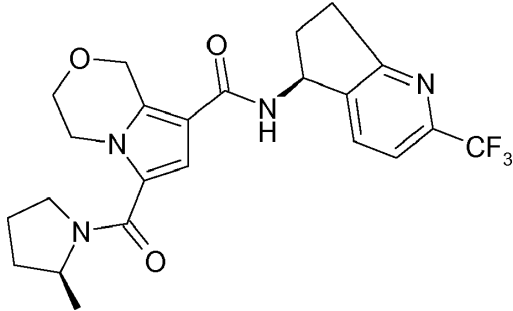
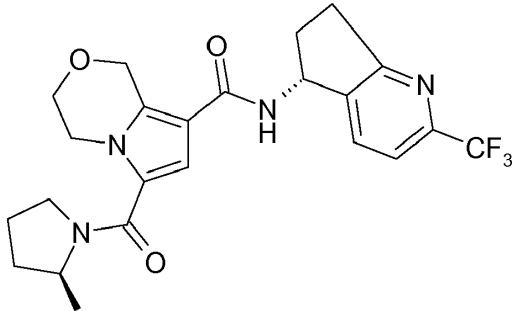
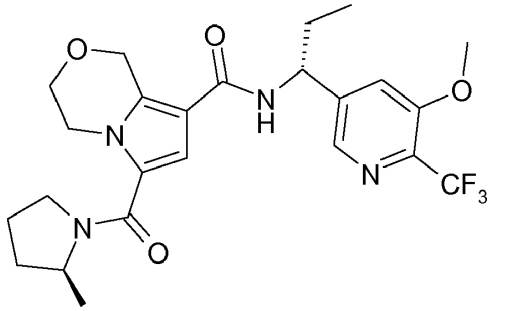
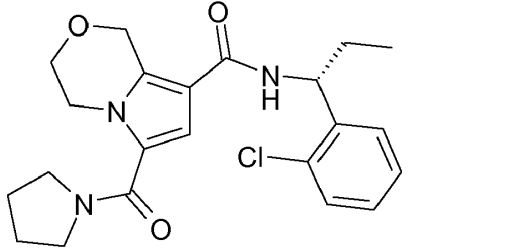
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |  <p>(diastereoisómero 1)</p> |                   |          |                         |
| 16ce (7c + 15p)                |  <p>(diastereoisómero 2)</p> | 1,25 (2)          |          | 471,06                  |
| 16cf (7c)                      |                            | 1,3 (2)           |          | 470,23                  |
| 16cg (7c)                      |                            | 1,83 (3)          |          | 448,32                  |
| 16ch (7c)                      |                           | 1,78 (3)          |          | 460,35                  |
| 16ci (7c)                      |   | 1,89 (3)          |          | 464,3                   |

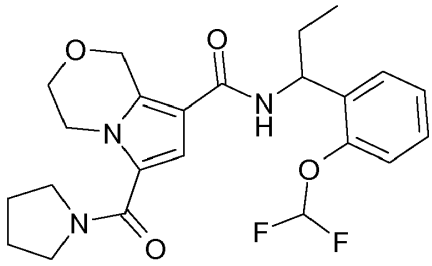
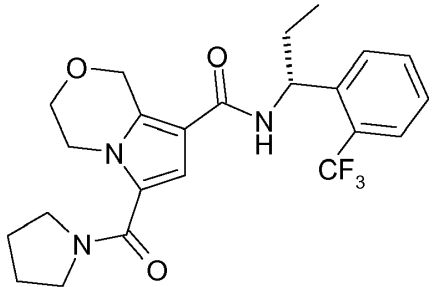
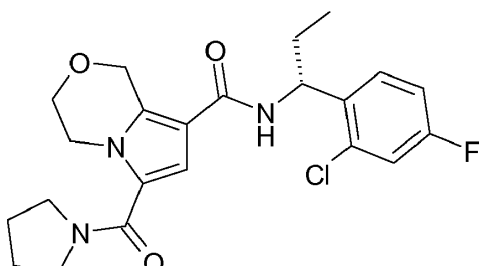
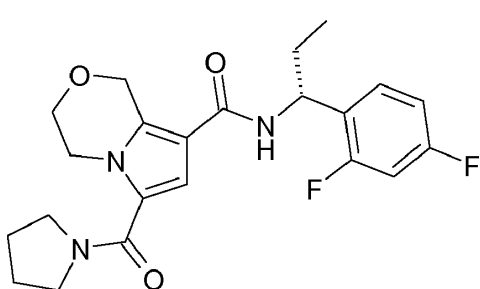
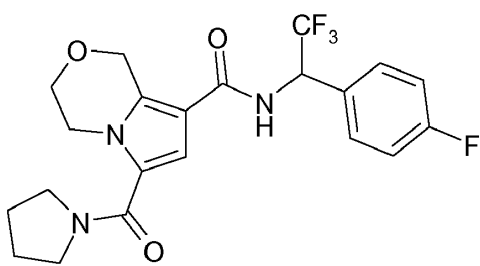
ES 2 623 167 T3

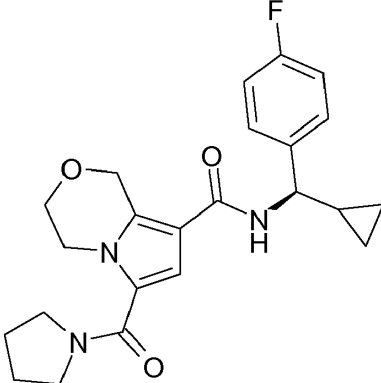
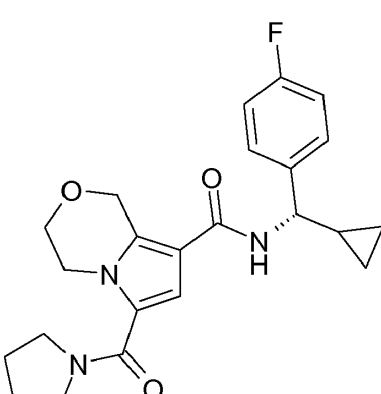
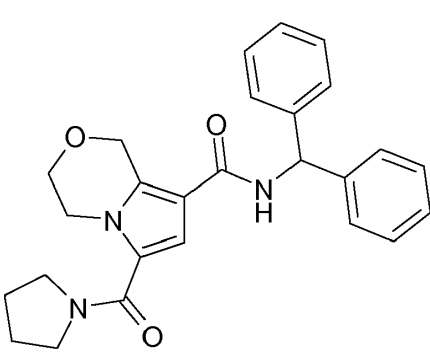
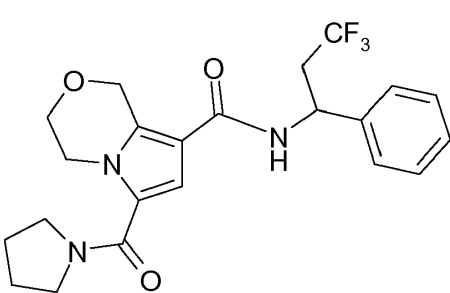
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16cj (7c)                      |     | 1,76 (3)          |          | 431,23                  |
| 16ck (7c)                      |   | 1,78 (3)          |          | 483,41                  |
| 16cl (7c + 15r)                |  | 1,9 (3)           |          | 500,24                  |
| 16cm (7c + 15q)                |  | 1,9 (3)           |          | 500,28                  |
| 16cn (7c + 15t)                |  | 1,82 (3)          |          | 495,37                  |

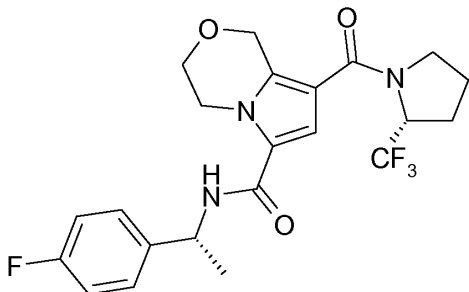
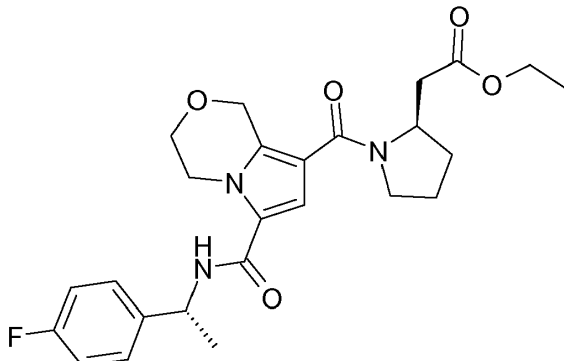
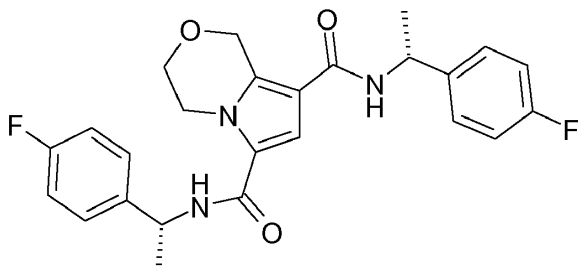
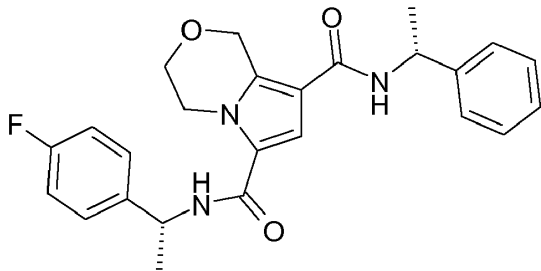
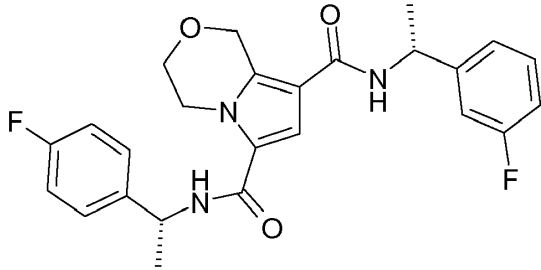
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16co (7c)                      |    | 1,77 (3)          |          | 465,24                  |
| 16cp (7c)                      |   | 2,08 (3)          |          | 532,3                   |
| 16cq (7c)                      |  | 2,06 (3)          |          | 498,27                  |
| 16cs (7c)                      |  | 2,03 (3)          |          | 498,33                  |
| 16ct (7c)                      |  | 1,88 (3)          |          | 482,39                  |



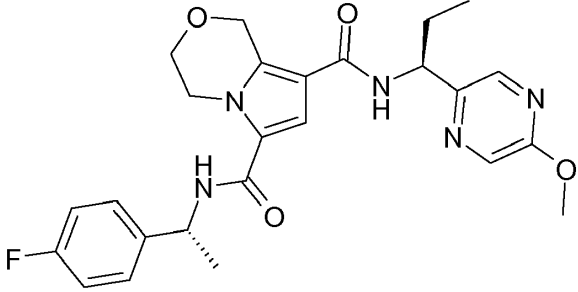
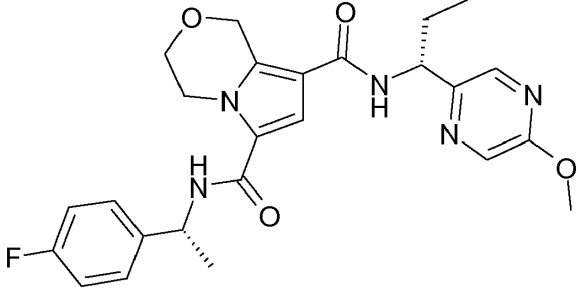
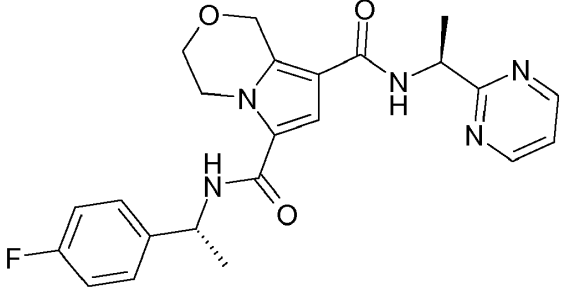
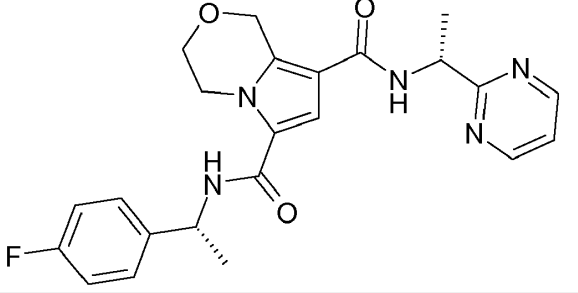
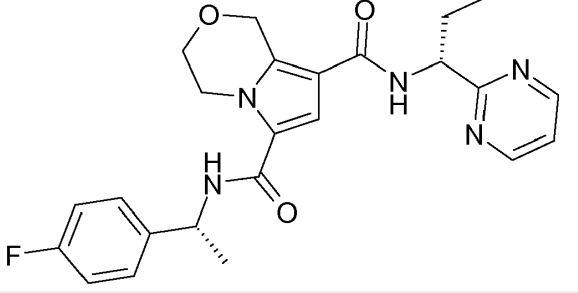
| Comp. nº (comp. de partida nº)                    | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|--|-------------------|----------|-------------------------|
|   |    |                   |          |                         |
| 16cu (7c) (amina racémica + cromatografía quiral) |   | 1,67 (3)          |          | 463,2                   |
| 16cv (7c) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,67 (3)          |          | 463,24                  |
| 16cw (7c)   |  | 1,73 (3)          |          | 495,23                  |
| 16cy (7a)   |  | 1,25 (4)          |          | 416,18                  |
| 16cz (7a)   |  | 1,24 (4)          |          | 448,22                  |

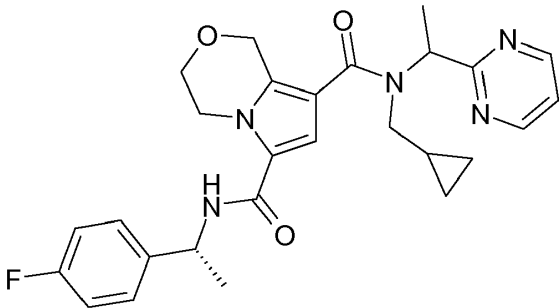
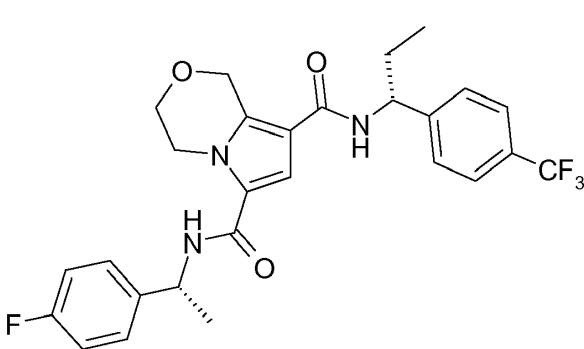
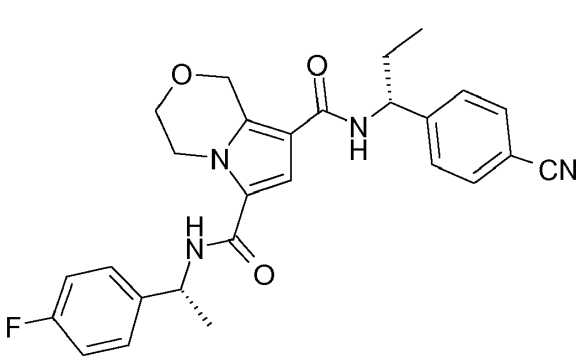
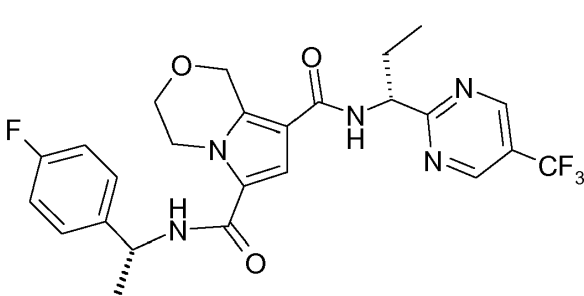
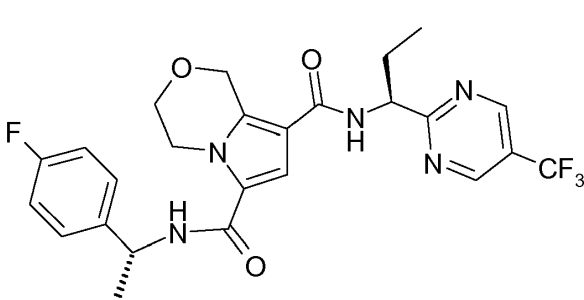
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |     |                   |          |                         |
| 16da (7a)                      |     | 1,26 (4)          |          | 450,21                  |
| 16db (7a)                      |   | 1,26 (4)          |          | 434,16                  |
| 16de (7a)                      |  | 1,23 (4)          |          | 418,18                  |
| 16df (7a)                      |  | 1,25 (4)          |          | 440,17                  |
| 16dg (7a)                      |  | 1,22 (4)          |          | 412,22                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16dh (7a)                      |   | 1,22 (4)          |          | 412,25                  |
| 16di (7a)                      |  | 1,12 (2)          |          | 430,25                  |
| 16dj (7a)                      |  | 1,21 (4)          |          | 436,21                  |
| 16dk (7o)                      |   | 1,27 (4)          |          | 454,19                  |

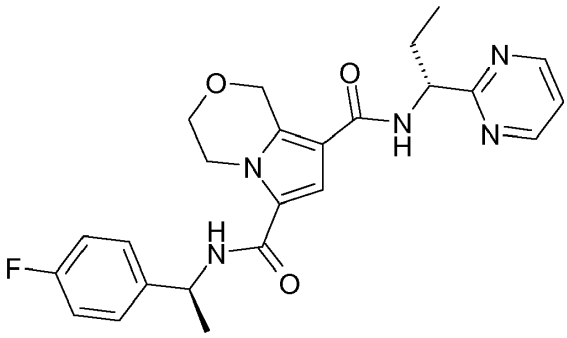
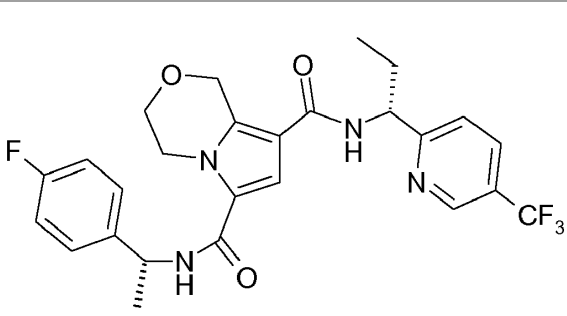
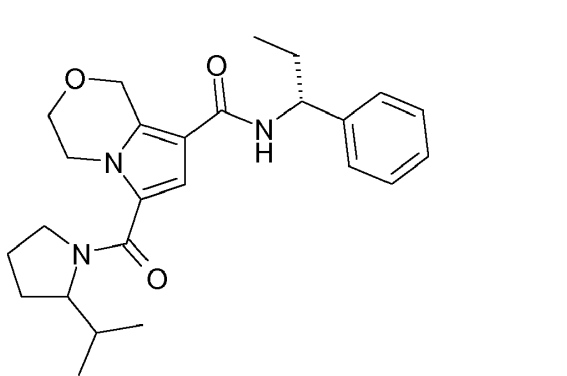
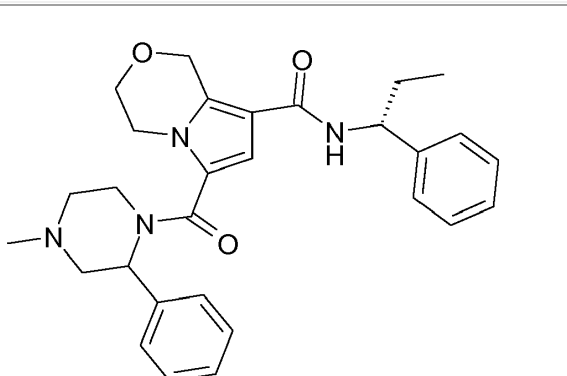
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |     |                   |          |                         |
| 16dl (7o + 19a)                |   | 1,25 (4)          |          | 472,22                  |
| 16dm (7o)                      |  | 1,27 (4)          |          | 454,29                  |
| 16dn (7o)                      |  | 1,27 (4)          |          | 436,25                  |
| 16do (7o)                      |  | 1,28 (4)          |          | 454,24                  |
| 16dq (7o)                      |  | 1,28 (4)          |          | 454,24                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |         |                   |          |                         |
| 16dr (7o)                      |         | 1,2 (4)           |          | 414,14                  |
| 16ds (7o)                      |         | 1,19 (4)          |          | 386,19                  |
| 16dt (7o)                      |         | 1,26 (4)          |          | 519,22                  |
| 16du (7o)                      |         | 1,24 (4)          |          | 481,25                  |
| 16dv (7o + 15w)                |         | 1,23 (2)          |          | 482,23                  |

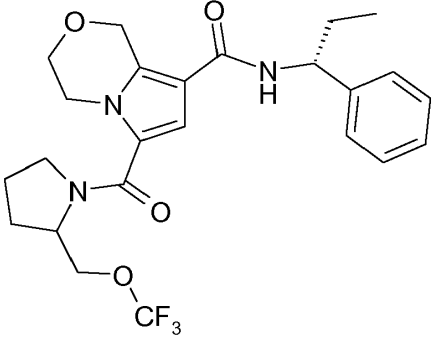
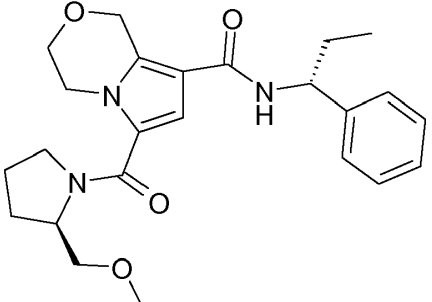
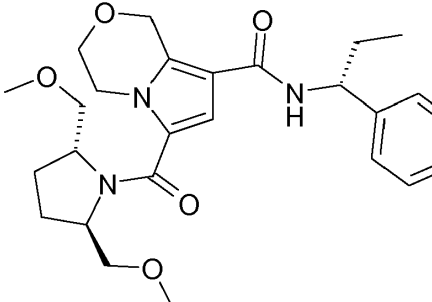
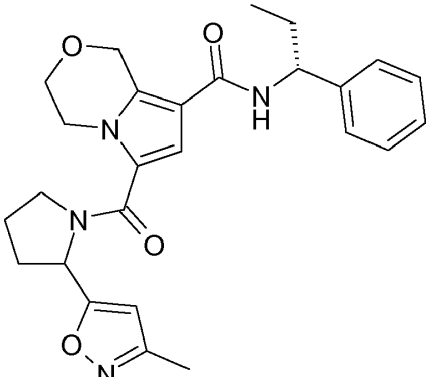
| Comp. nº (comp. de partida nº)                    | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|--|-------------------|----------|-------------------------|
|   |    |                   |          |                         |
| 16dw (7o+15x)                                     |   | 1,25 (4)          |          | 482,13                  |
| 16dx (7o) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,0 (4)           |          | 438,25                  |
| 16dy (7o) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,0 (4)           |          | 438,25                  |
| 16dz (7o+15b)                                     |  | 1,05 (1)          |          | 452,21                  |
| 16ea (7o + 20a)                                   |  | 1,23 (4)          |          | 492,28                  |

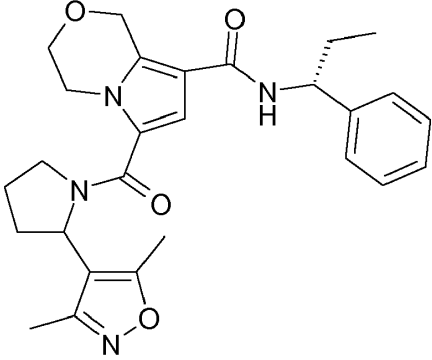
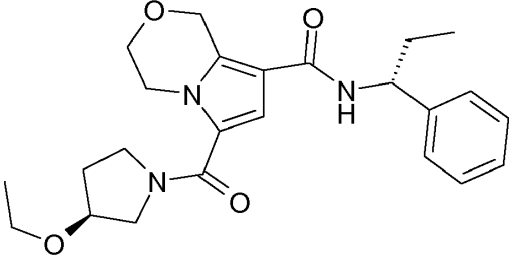
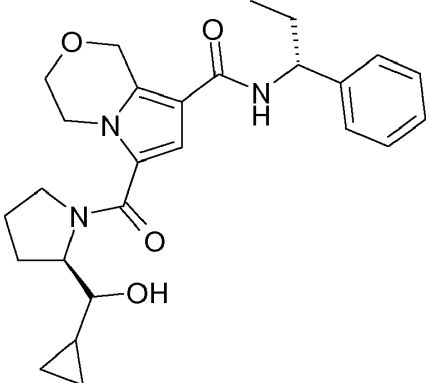
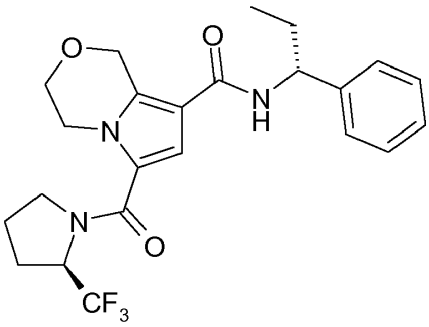
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16eb (7o)                      |   | 1,34 (2)          |          | 518,12                  |
| 16ec (7o)                      |  | 1,26 (2)          |          | 475,1                   |
| 16ed (7o + 15d)                |  | 1,26 (2)          |          | 520,28                  |
| 16ee (7o + 15c)                |  | 4,5 (5)           |          | 520,25                  |

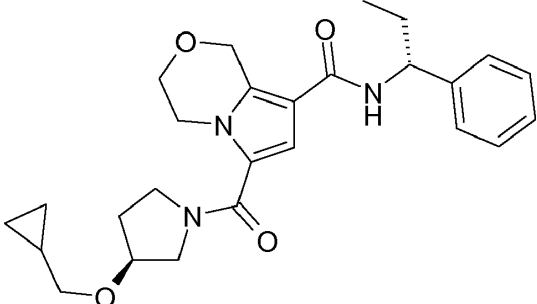
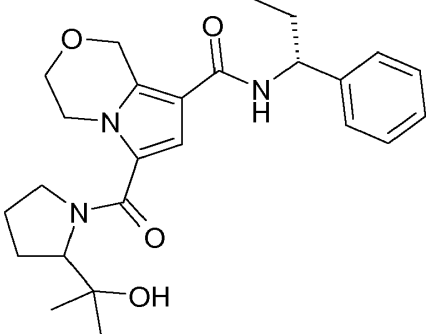
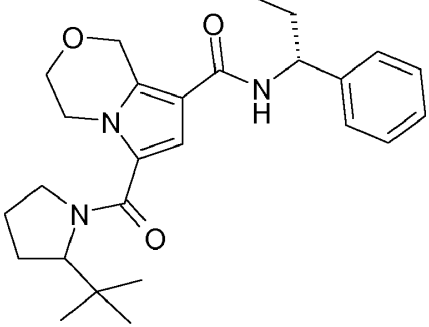
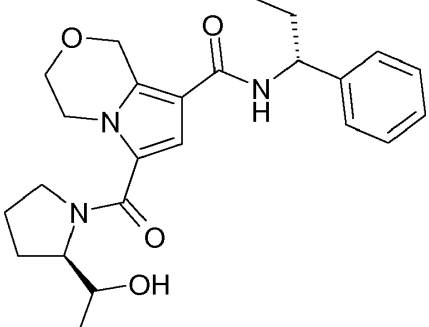
ES 2 623 167 T3

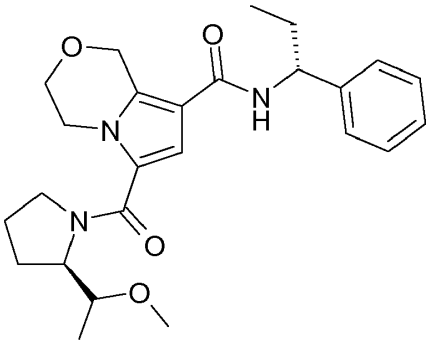
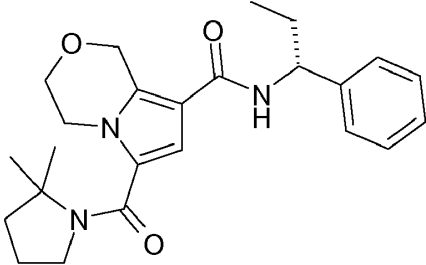
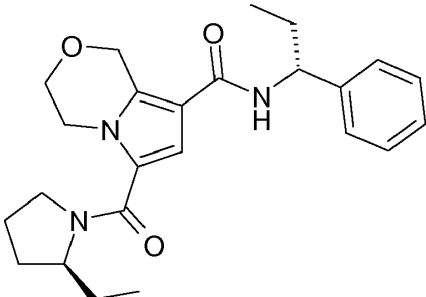
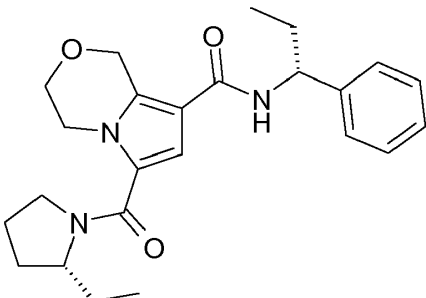
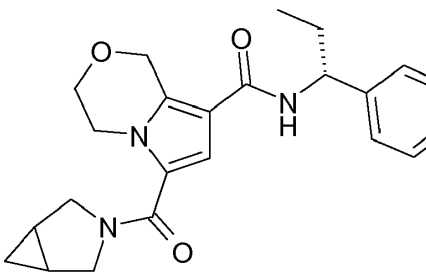
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ef (7r + 15c)                |    | 3,75 (5)          |          | 452,22                  |
| 16eg (7o)                      |   | 1,29 (2)          |          | 519,11                  |
| 16el (11 a)                    |  | 1,19 (4)          |          | 424,2                   |
| 16em (11 a)                    |  | 3,37 (6)          |          | 487,33                  |
| 16en (11 a)                    |  | 1,31 (4)          |          | 480,29                  |

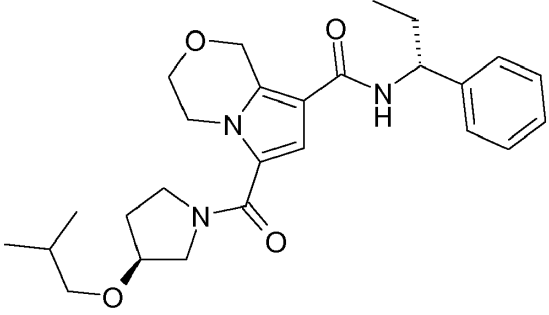
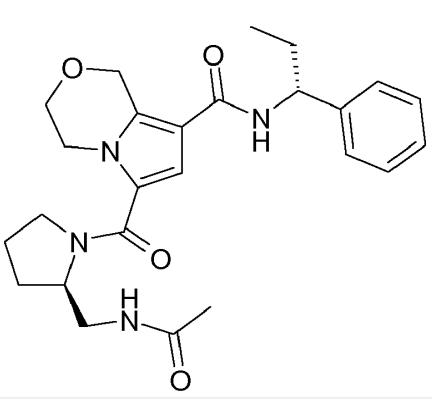
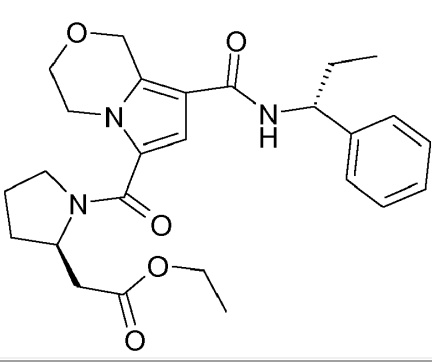
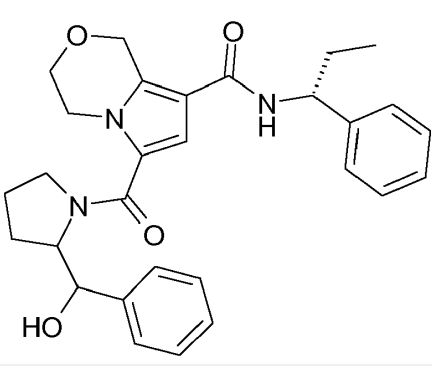


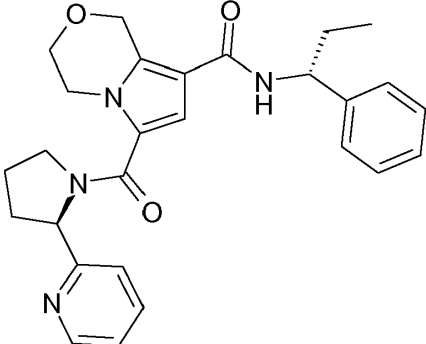
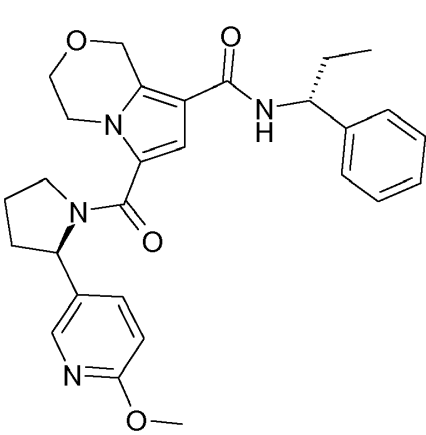
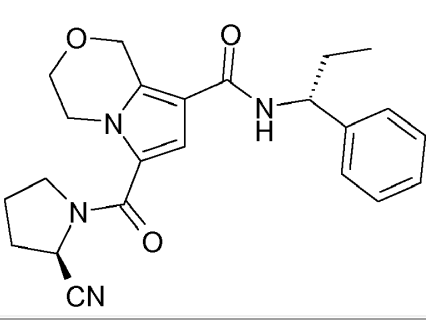
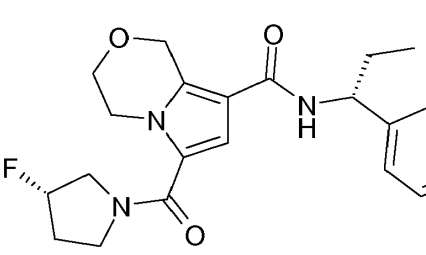
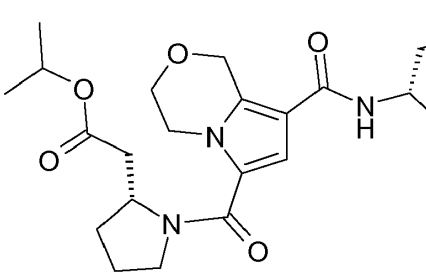
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16eo (11 a)                    |   | 3,93 (6)          |          | 426,28                  |
| 16ep (11 a)                    |  | 3,9 (6)           |          | 470,32                  |
| 16eq (11 a)                    |  | 1,12 (4)          |          | 463,13                  |
| 16er (11 a)                    |   | 1,23 (4)          |          | 477,34                  |

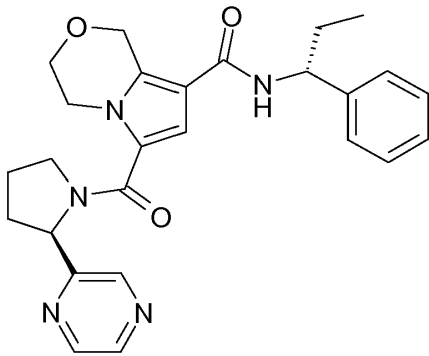
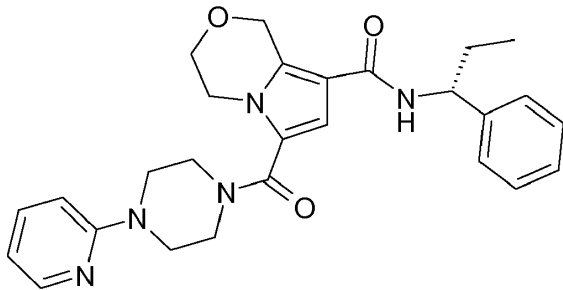
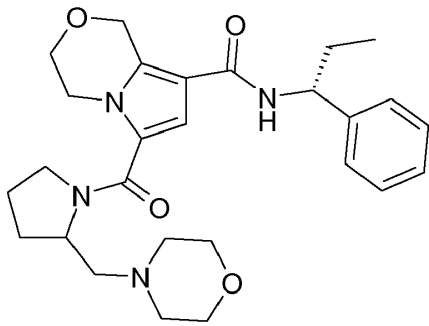
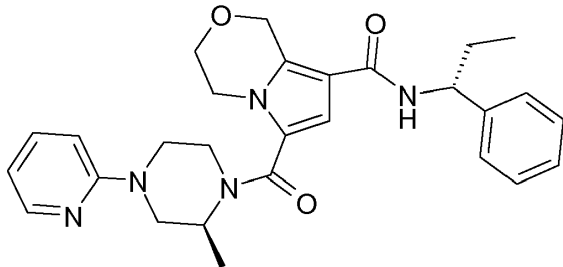
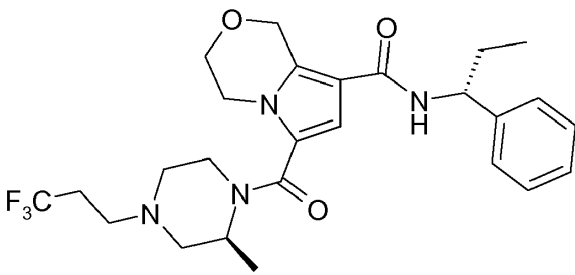
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16es (11 a)                    |  | 1,1 (4)           |          | 426,28                  |
| 16et (11 a + 21 a)             |  | 1,30 (9)          |          | 452,10                  |
| 16eu (11 a)                    |  | 1,29 (4)          |          | 450,31                  |
| 16ev (11a + 22a)               |   | 1,26 (4)          |          | 452,34                  |

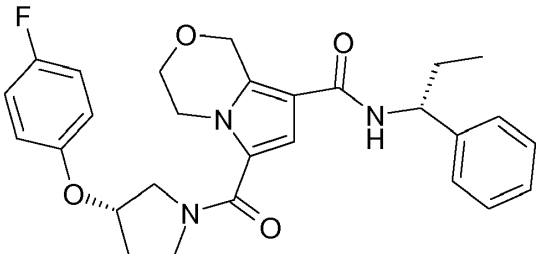
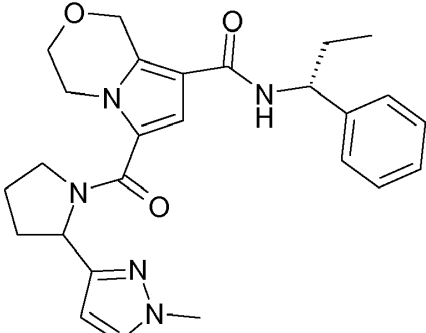
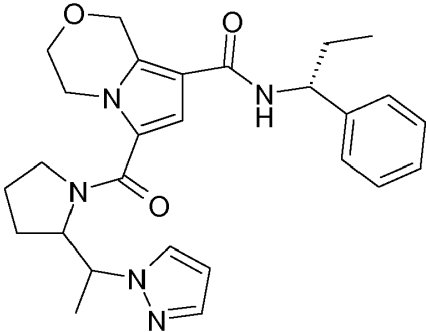
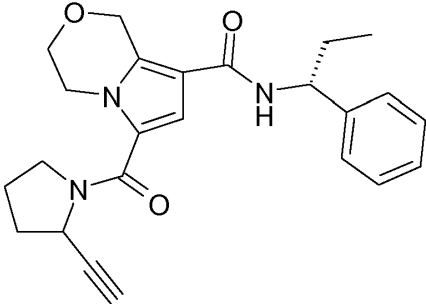
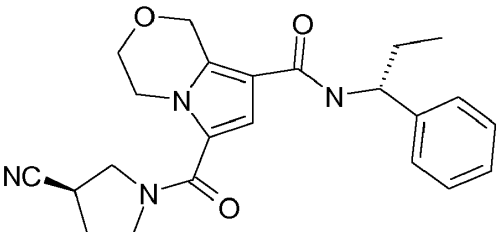
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |   |                   |          |                         |
| 16ew (11 a)                    |   | 1,22 (4)          |          | 440,33                  |
| 16ex (11 a)                    |  | 1,34 (4)          |          | 438,4                   |
| 16ey (11a + 21 b)              |  | 1,18 (4)          |          | 426,31                  |
| 16ez (11a + 21c)               |   | 1,26 (4)          |          | 440,34                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº)                      | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|---|-------------------|----------|-------------------------|
|   |    |                   |          |                         |
| 16fb (11 a)   |   | 1,29 (4)          |          | 410,32                  |
| 16fc (11 a) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,27 (4)          |          | 410,28                  |
| 16fd (11 a) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,28 (4)          |          | 410,29                  |
| 16fe (11 a)   |  | 1,34 (9)          |          | 394,15                  |
| 16fg (11a + 22b)                                    |   | 1,31 (4)          |          | 454,33                  |

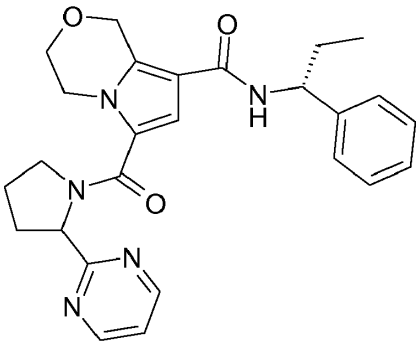
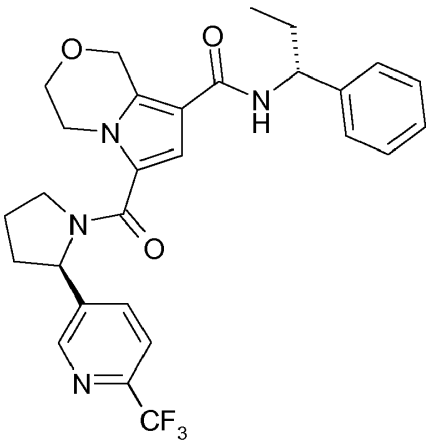
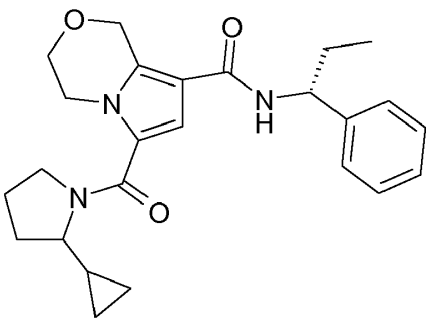
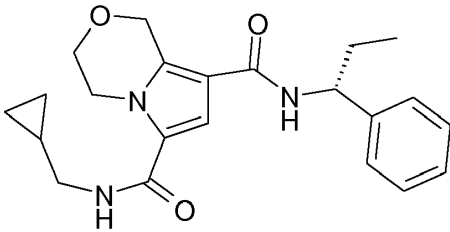
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |   |                   |          |                         |
| 16fh (11a + 23a)               |   | 1,14 (4)          |          | 453,25                  |
| 16fi (11a + 19a)               |  | 1,26 (4)          |          | 468,24                  |
| 16fj (11 a)                    |  | 1,27 (4)          |          | 488,26                  |
| 16fk (11 a)                    |   | 1,02 (4)          |          | 459,3                   |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16fl (11 a)                    |   | 1,25 (4)          |          | 489,24                  |
| 16fm (11 a)                    |  | 1,07 (4)          |          | 407,23                  |
| 16fn (11 a)                    |  | 1,18 (4)          |          | 400,2                   |
| 16fo (11 a)                    |  | 1,29 (4)          |          | 482,26                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16fp (11a + 24a)               |     | 1,17 (4)          |          | 460,23                  |
| 16fq (11 a)                    |   | 2,99 (5)          |          | 474,32                  |
| 16fr (11 a)                    |   | 0,89 (2)          |          | 481,63                  |
| 16fs (11a + 25a)               |  | 0,95 (2)          |          | 487,94                  |
| 16ft (11a + 25b)               |  | 3,45 (5)          |          | 507,31                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16fu (11 a)                    |    | 1,29 (4)          |          | 492,25                  |
| 16fv (11 a)                    |    | 1,06 (1)          |          | 462,27                  |
| 16fw (11 a)                    |   | 1,1 (1)           |          | 476,29                  |
| 16fx (11 a)                    |   | 4,16 (5)          |          | 406,41                  |
| 16fy (11 a)                    |  | 1,16 (4)          |          | 407,24                  |

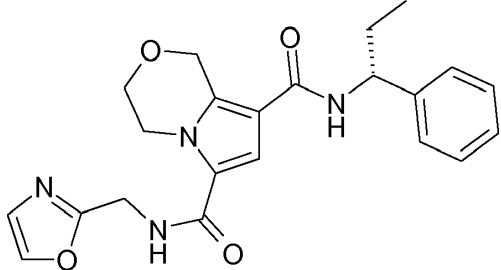
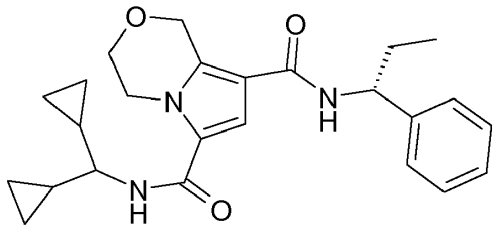
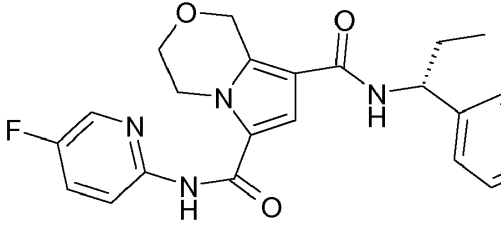
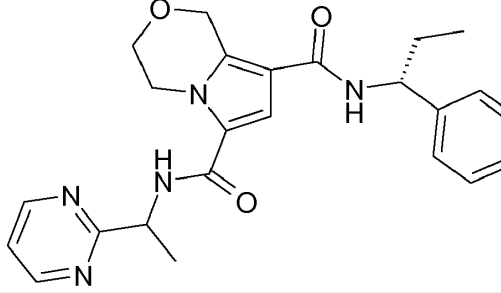
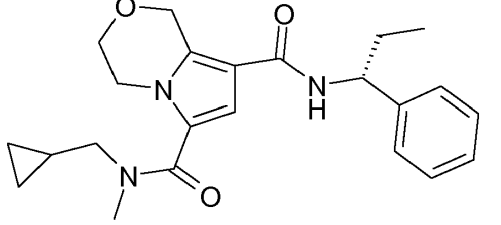
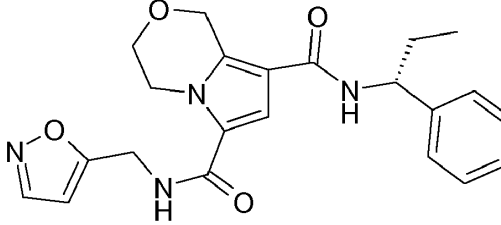


| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
| 16fz (11 a)                    |    | 1,18 (2)          |          | 460,13                  |
| 16ga (11 a)                    |   | 1,28 (2)          |          | 527,11                  |
| 16gb (11 a)                    |  | 1,26 (2)          |          | 422,18                  |
| 16gc (11 a)                    |  | 1,1 (4)           |          | 382,17                  |
| 16gl (11 a)                    |   | 1,3 (4)           |          | 450,28                  |

ES 2 623 167 T3

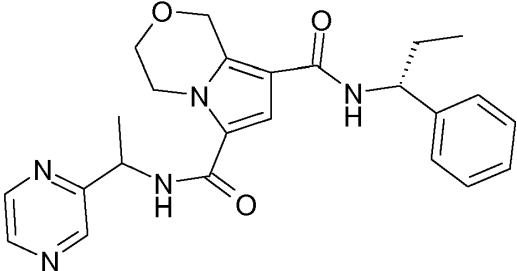
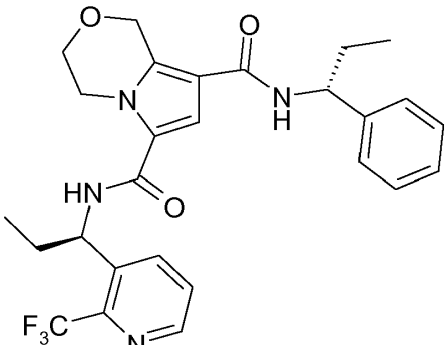
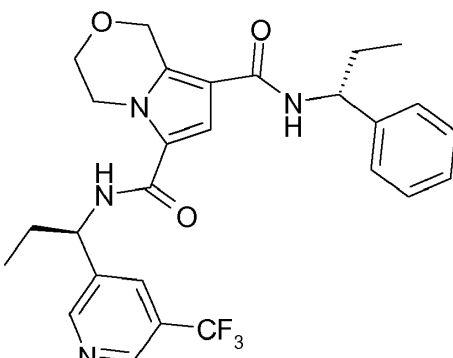
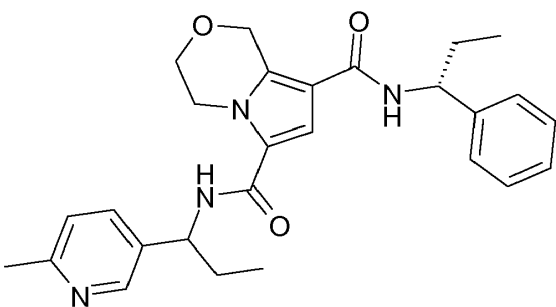
| Comp. n° (comp. de partida n°) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |         |                   |          |                         |
| 16go (11 a)                    |         | 1,15 (4)          |          | 398,3                   |
| 16gq (7c)                      |         | 1,21 (2)          |          | 439,13                  |
| 16gt (11 a)                    |         | 1,12 (4)          |          | 420,27                  |
| 16gu (11 a)                    |         | 1,16 (4)          |          | 437,24                  |
| 16gv (11 a)                    |         | 1,17 (4)          |          | 496,25                  |

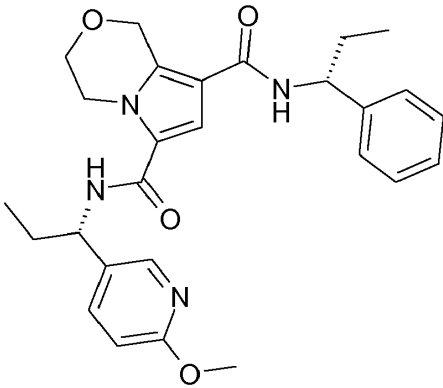
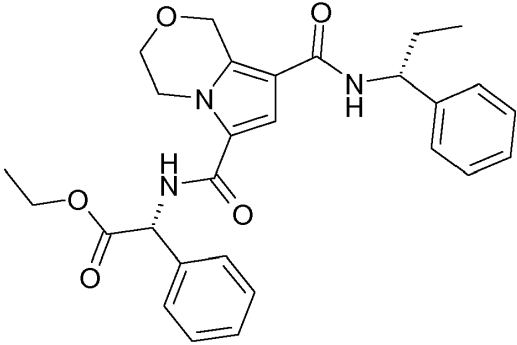
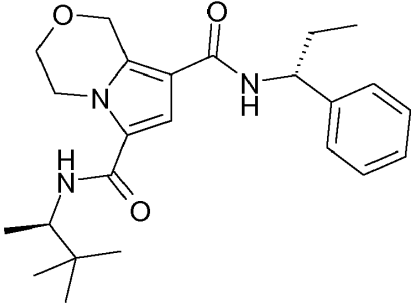
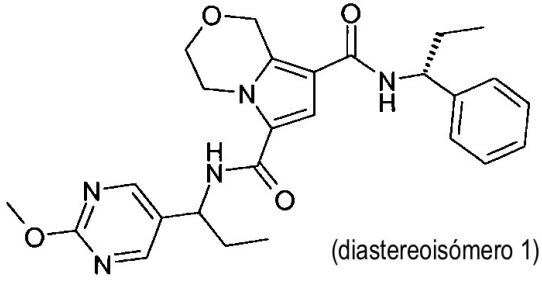
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |         |                   |          |                         |
| 16gw (11 a)                    |         | 1,13 (4)          |          | 433,33                  |
| 16gx (11 a)                    |         | 1,09 (4)          |          | 496,09                  |
| 16gy (11 a)                    |         | 1,12 (4)          |          | 443,12                  |
| 16gz (11 a)                    |         | 1,47 (9)          |          | 478,20                  |
| 16ha (7ad)                     |         | 1,12 (4)          |          | 409,25                  |

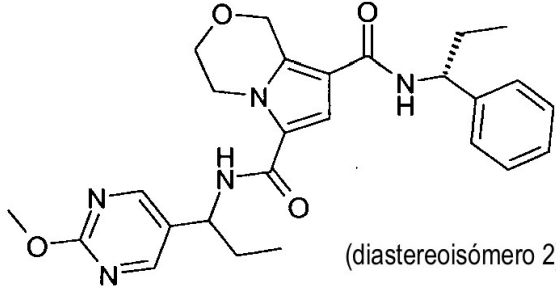
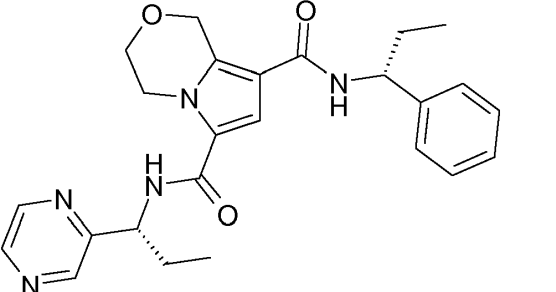
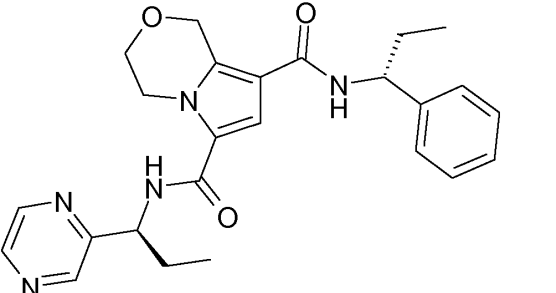
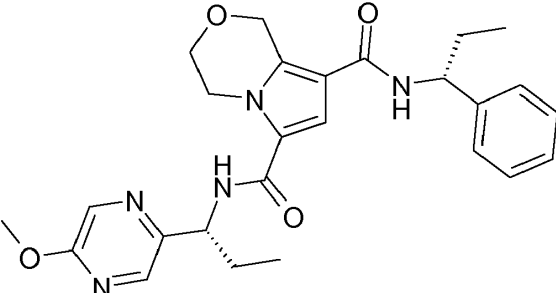
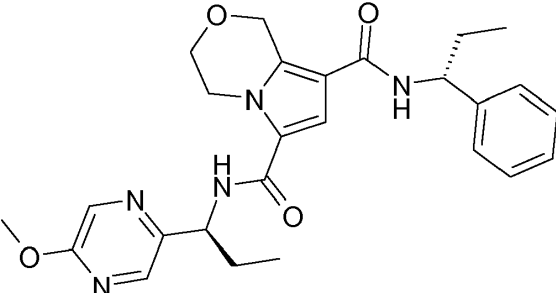
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16hb (11 a)                    |    | 1,28 (4)          |          | 422,31                  |
| 16hc (11 a)                    |   | 1,26 (4)          |          | 423,25                  |
| 16hd (11 a)                    |  | 1,16 (4)          |          | 434,29                  |
| 16he (11 a)                    |  | 1,24 (4)          |          | 396,28                  |
| 16hf (11 a)                    |  | 3,49 (6)          |          | 409,23                  |

## ES 2 623 167 T3

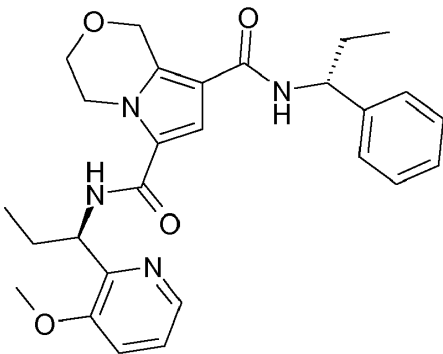
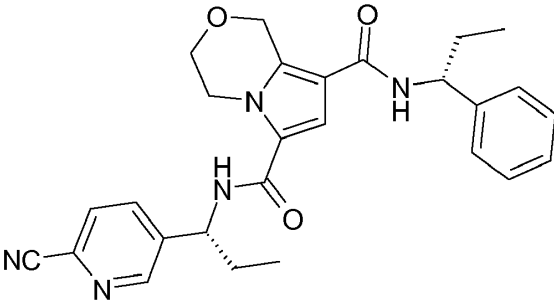
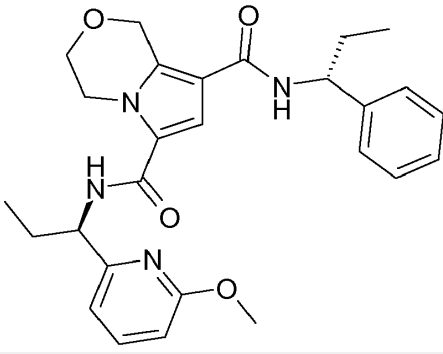
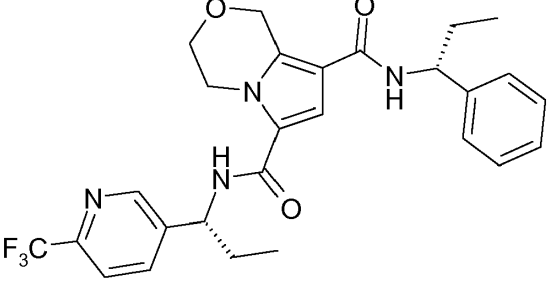
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
| 16hg (11 a)                    |         | 1,19 (4)          |          | 423,28                  |
| 16hh (11 a)                    |         | 1,2 (4)           |          | 423,27                  |
| 16hi (11 a)                    |         | 1,13 (4)          |          | 398,27                  |
| 16hj (11 a)                    |         | 1,12 (4)          |          | 420,25                  |
| 16hk (11 a)                    |         | 1,17 (4)          |          | 426,23                  |
| 16hl (11 a)                    |         | 1,16 (4)          |          | 434,19                  |

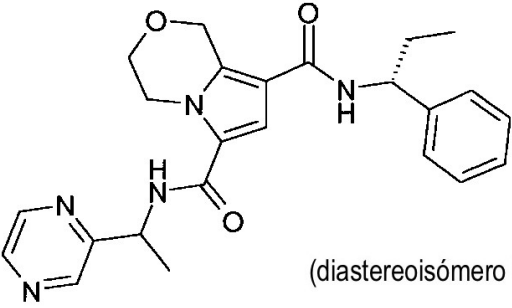
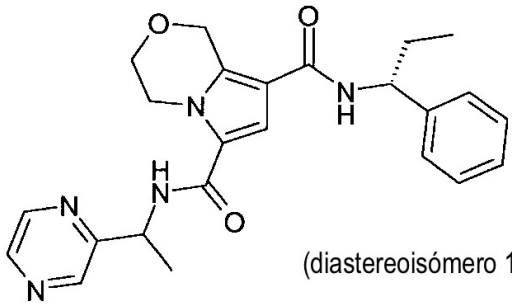
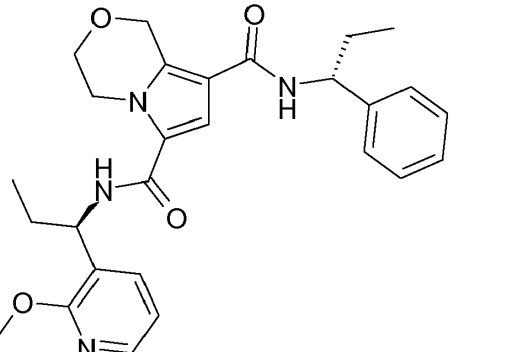
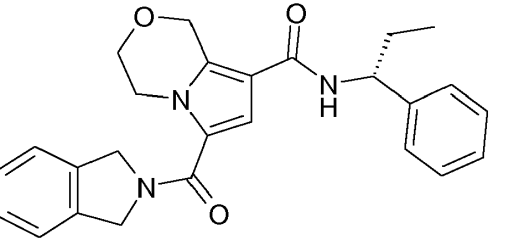
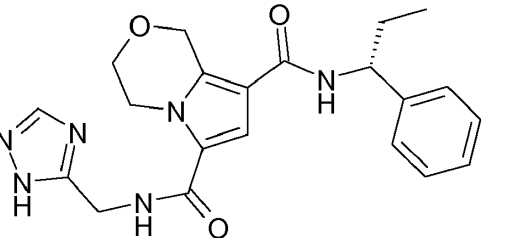
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16hm (11 a)                    |    | 1,29 (4)          |          | 515,23                  |
| 16hn (11 a)                    |   | 1,29 (4)          |          | 515,23                  |
| 16ho (11 a)                    |  | 3,07 (5)          |          | 461,33                  |
| 16hp (11 a)                    |  | 1,26 (4)          |          | 477,29                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |     |                   |          |                         |
| 16hq (11 a)                    |   | 1,18 (4)          |          | 490,3                   |
| 16hr (11 a)                    |   | 1,18 (4)          |          | 412,31                  |
| 16hu (11a + 15y)               |  | 1,21 (4)          |          | 478,26                  |
| 16hv (11 a + 15z)              |  | 1,21 (4)          |          | 478,25                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |  <p>(diastereoisómero 2)</p> |                   |          |                         |
| 16hw (11a + 15b)               |                             | 1,2 (4)           |          | 448,23                  |
| 16hx (11a + 15a)               |                            | 1,2 (4)           |          | 448,23                  |
| 16hy (11a + 15x)               |                            | 1,27 (4)          |          | 478,3                   |
| 16hz (11a + 15w)               |                            | 1,27 (4)          |          | 478,24                  |

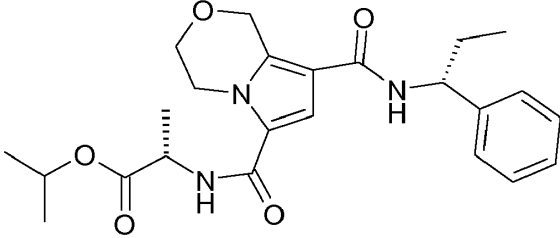
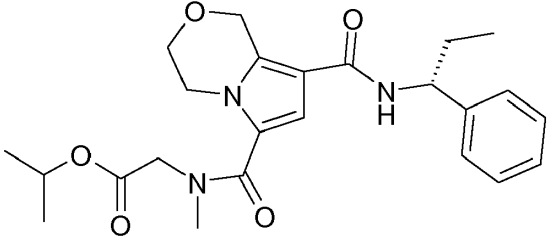
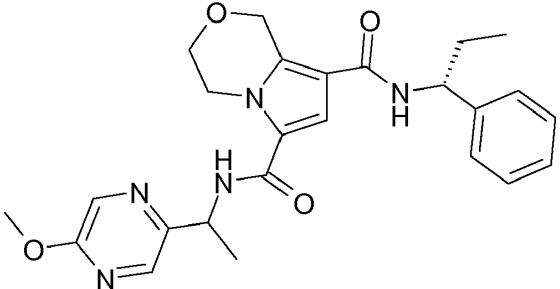
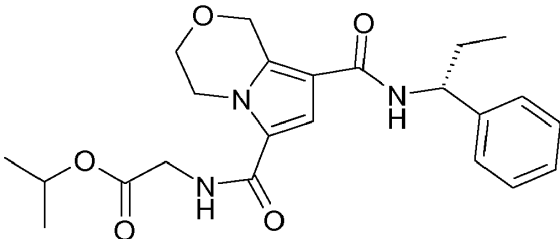
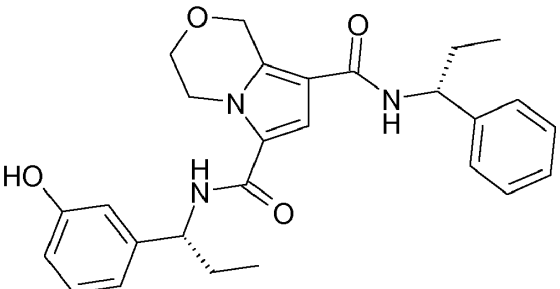


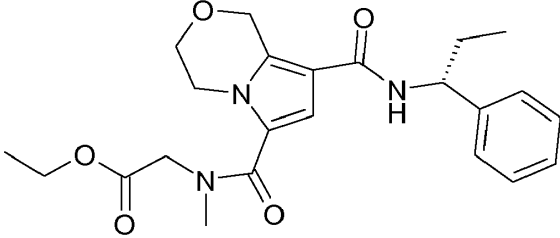
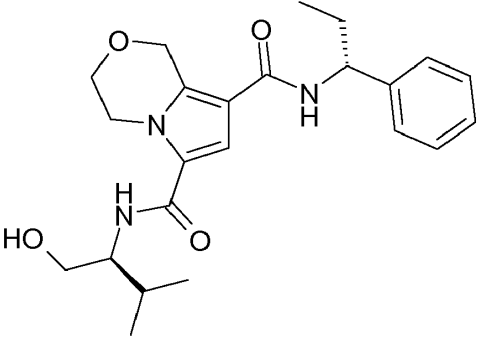
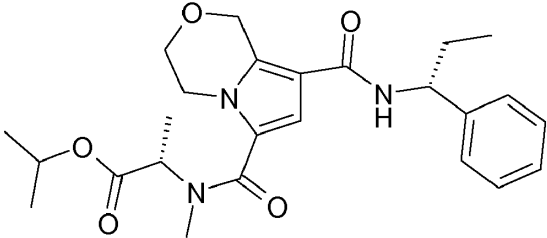
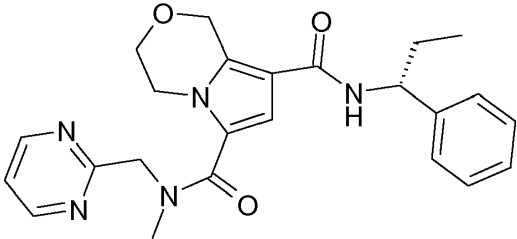
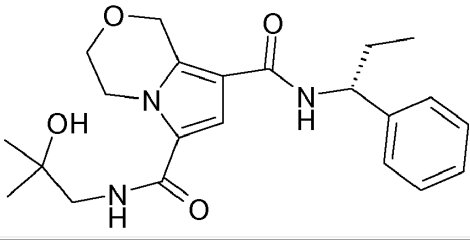
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ia (11 a)                    |     | 1,29 (4)          |          | 477,25                  |
| 16ib (11 a)                    |   | 1,24 (4)          |          | 472,21                  |
| 16ic (11 a)                    |   | 1,32 (4)          |          | 477,25                  |
| 16id (11 a)                    |  | 1,3 (4)           |          | 515,23                  |
| 16ie (11a + 15ab)              |  | 1,16 (4)          |          | 434,24                  |

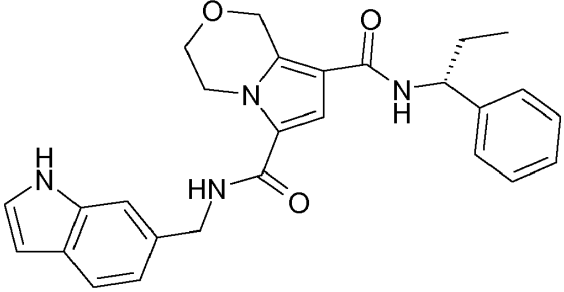
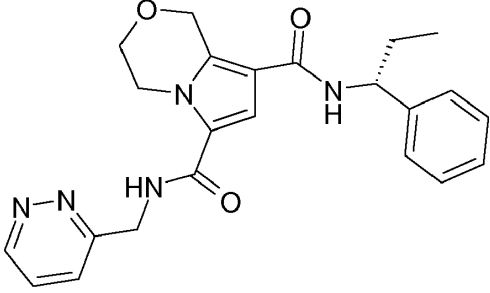
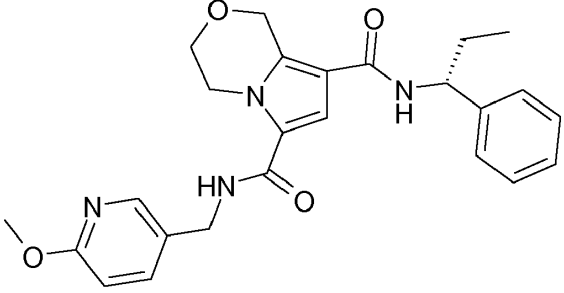
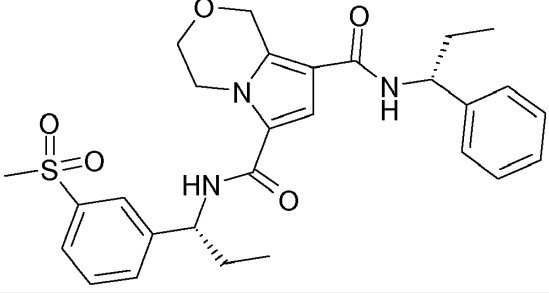
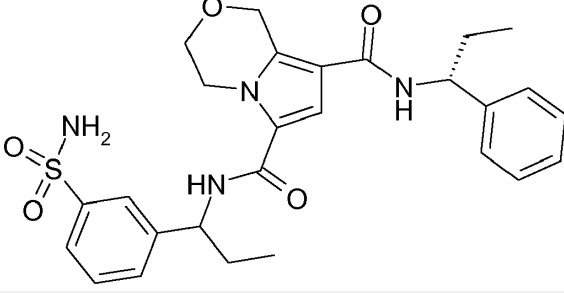
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |  <p>(diastereoisómero 2)</p>  |                   |          |                         |
| 16if (11a + 15aa)              |  <p>(diastereoisómero 1)</p> | 1,16 (4)          | 434,24   |                         |
| 16ig (11 a)                    |                             | 1,29 (4)          | 477,27   |                         |
| 16ih (11 a)                    |                             | 1,28 (4)          | 430,22   |                         |
| 16ii (11 a)                    |                             | 1,06 (4)          | 409,16   |                         |

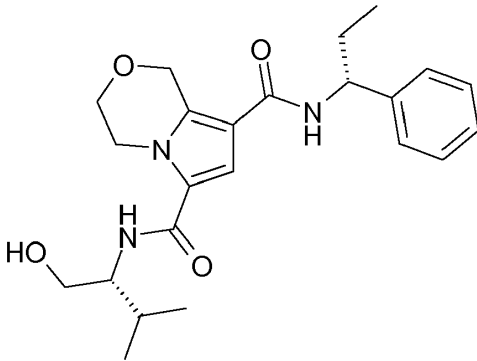
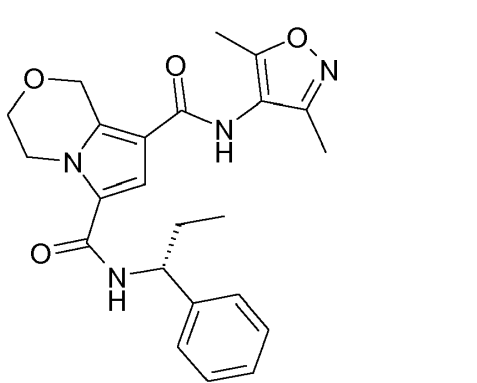
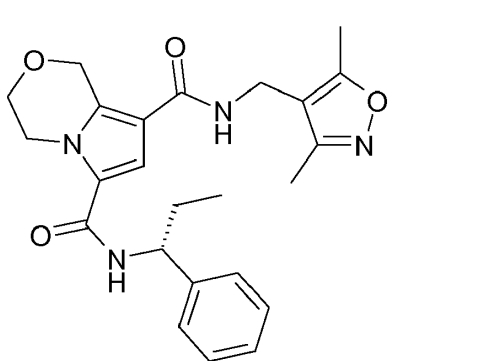
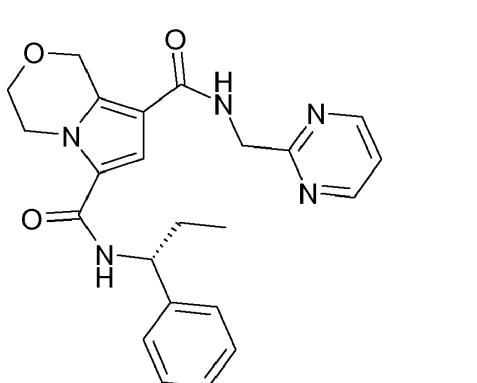
| Comp. nº (comp. de partida nº)                      | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|---------|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ij (11a)  |         | 1,23 (4)          |          | 453,18                  |
| 16ik (11 a)   |         | 1,32 (4)          |          | 476,25                  |
| 16il (11 a)   |         | 1,16 (4)          |          | 425,15                  |
| 16im (11 a) (amina racémica + cromatografía quiral) |         | 1,06 (4)          |          | 423,25                  |
| 16in (11 a) (amina racémica + cromatografía quiral) |         | 1,06 (4)          |          | 423,29                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---------|-------------------|----------|-------------------------|
| 16io (11 a)                    |         | 1,17 (4)          |          | 460,26                  |
| 16ip (11 a)                    |         | 1,18 (4)          |          | 511,25                  |
| 16iq (11 a)                    |         | 1,25 (4)          |          | 476,28                  |
| 16ir (11 a)                    |         | 1,25 (4)          |          | 476,29                  |
| 16is (11 a)                    |         | 1,25 (4)          |          | 490,29                  |
| 16it (11 a)                    |         | 1,26 (4)          |          | 442,3                   |

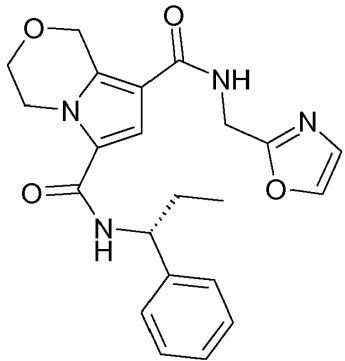
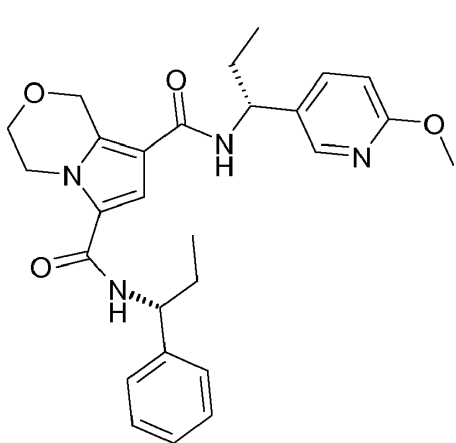
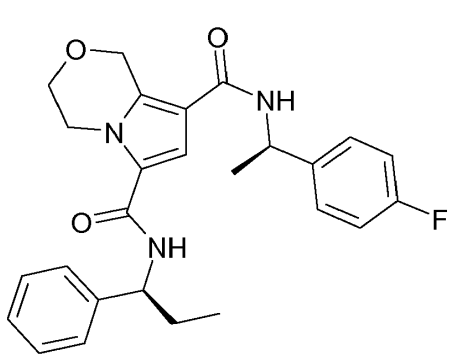
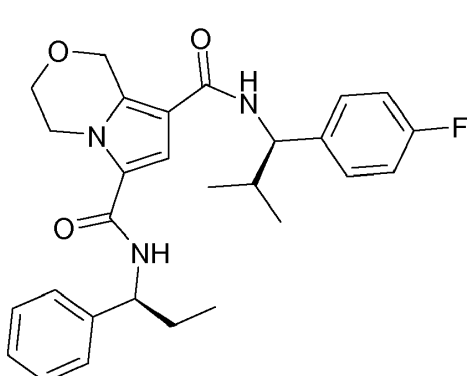
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16iu (11a + 19c)               |    | 1,25 (4)          |          | 442,3                   |
| 16iv (11a + 15ac)              |   | 1,23 (4)          |          | 464,28                  |
| 16iw (11 a)                    |  | 1,09 (2)          |          | 428,27                  |
| 16ix (11 a)                    |  | 1,23 (4)          |          | 462,31                  |
| 16iy (11 a)                    |  | 1,22 (4)          |          | 428,31                  |

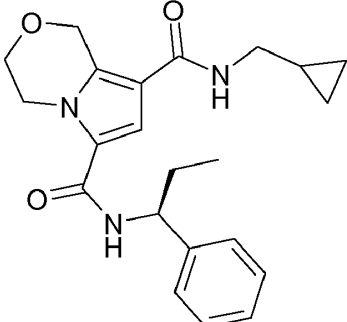
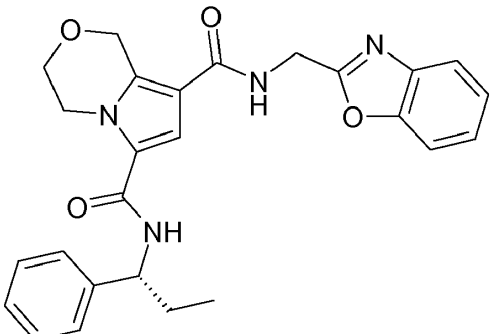
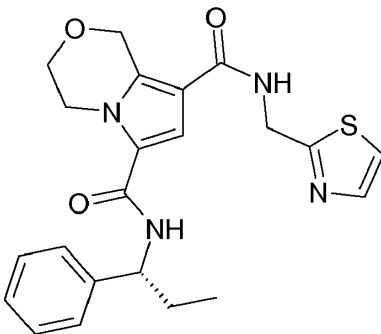
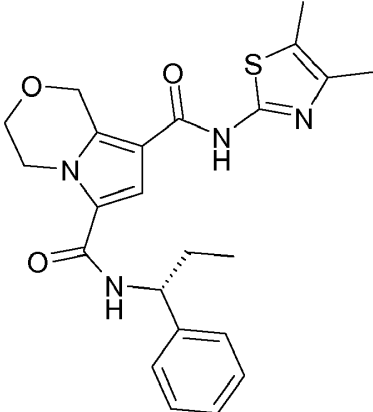
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16iz (11 a)                    |    | 1,16 (4)          |          | 414,17                  |
| 16ja (11 a + 19d)              |  | 1,15 (2)          |          | 456,32                  |
| 16jc (11 a)                    |  | 1,13 (4)          |          | 434,37                  |
| 16jd (11 a)                    |  | 1,13 (4)          |          | 400,35                  |
| 16je (11 a)                    |  | 1,25 (4)          |          | 457,38                  |

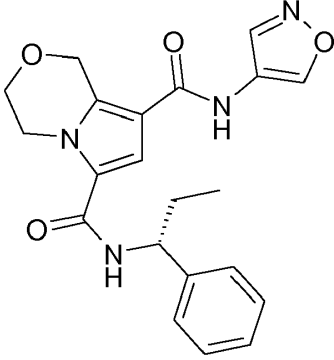
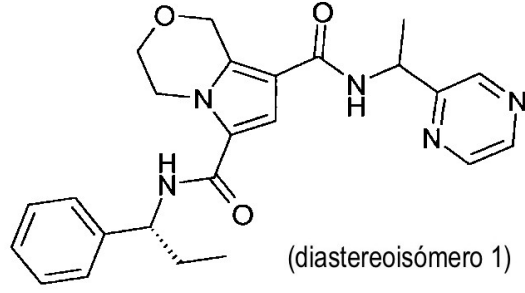
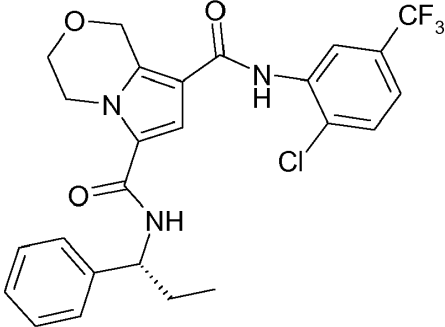
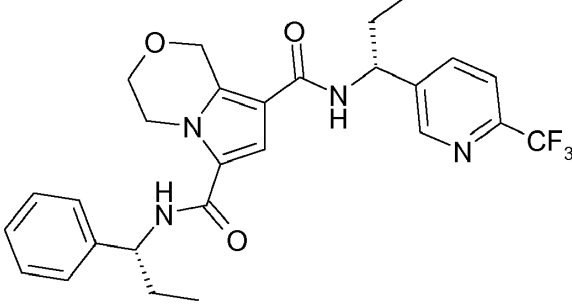
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16jf (11 a)                    |   | 3,32 (5)          |          | 420,38                  |
| 16jg (11a)                     |  | 1,2 (4)           |          | 449,25                  |
| 16jh (11 a)                    |  | 4,26 (5)          |          | 524,35                  |
| 16ji (11 a)                    |  | 1,19 (4)          |          | 525,19                  |
| 16jj (11 a)                    |  | 1,05 (2)          |          | 414,33                  |

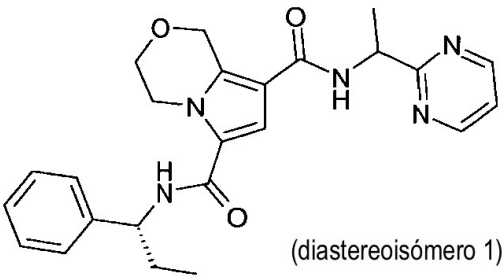
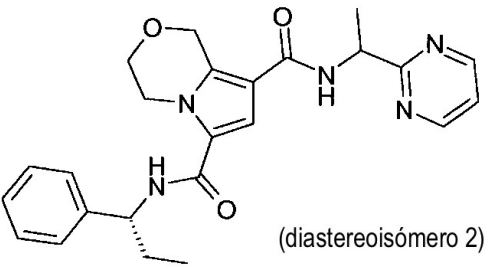
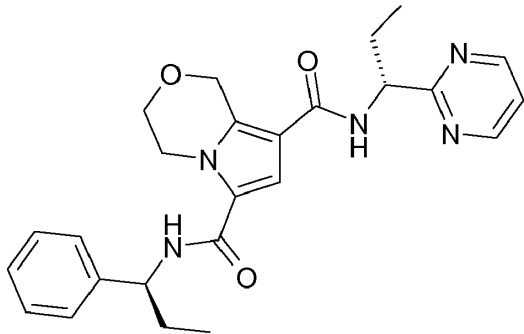
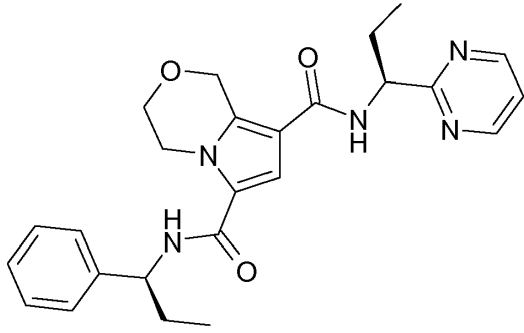
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16jk (7d)                      |   | 3,92 (5)          |          | 423,31                  |
| 16jl (7d)                      |  | 1,19 (4)          |          | 437,3                   |
| 16jm (7d)                      |  | 1,12 (4)          |          | 420,24                  |
| 16jn (7d)                      |  | 1,14 (4)          |          | 409,25                  |

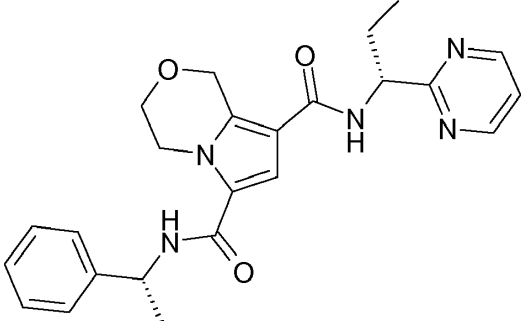
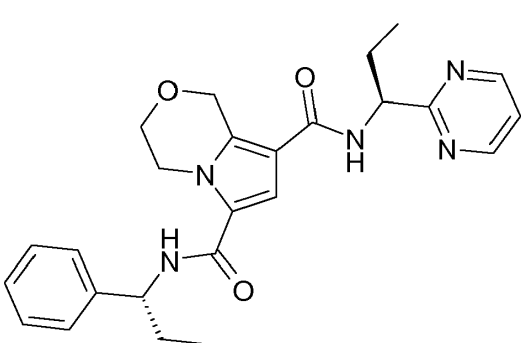
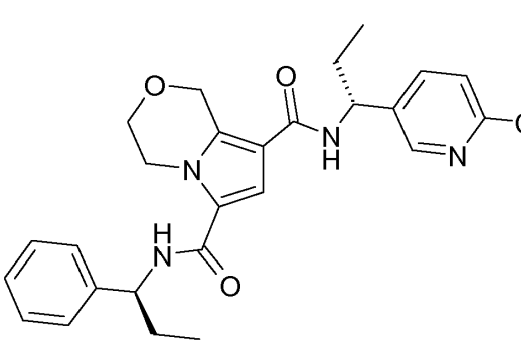
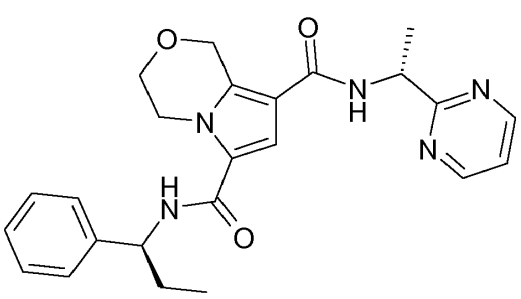
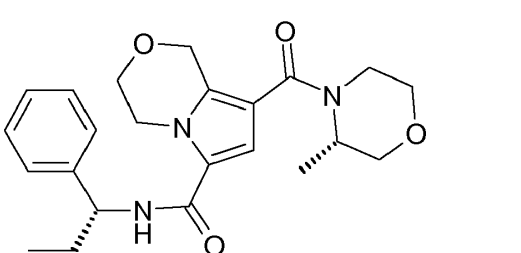


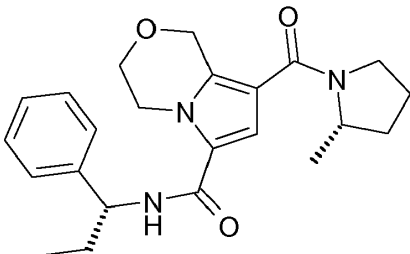
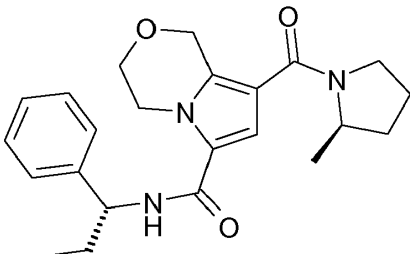
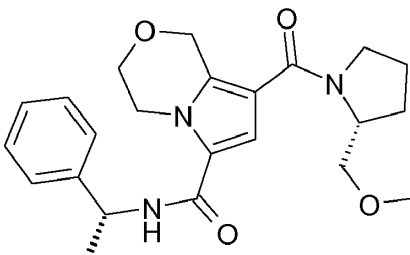
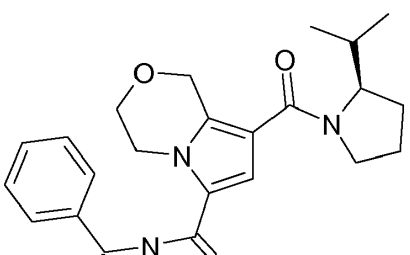
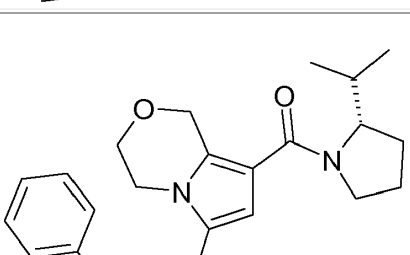
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |     |                   |          |                         |
| 16jo (7d)                      |    | 1,26 (4)          |          | 477,27                  |
| 16jp (7q)                      |   | 1,29 (4)          |          | 450,21                  |
| 16jq (7q)                      |  | 1,34 (4)          |          | 478,24                  |
| 16jr (7q)                      |  | 1,22 (4)          |          | 382,21                  |

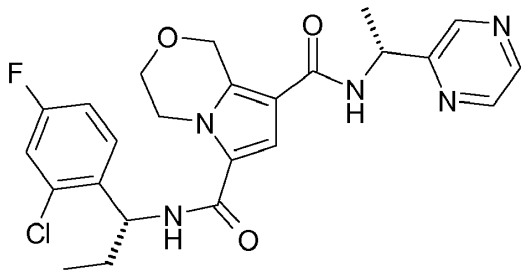
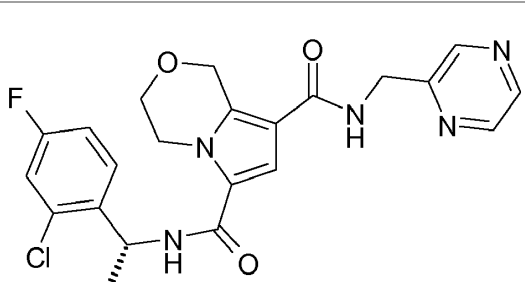
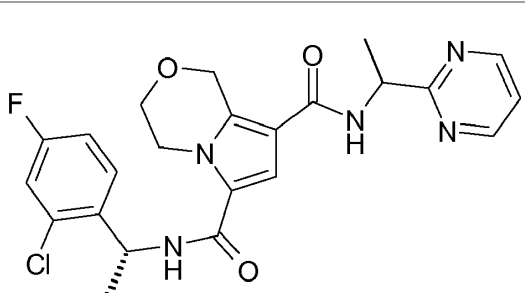
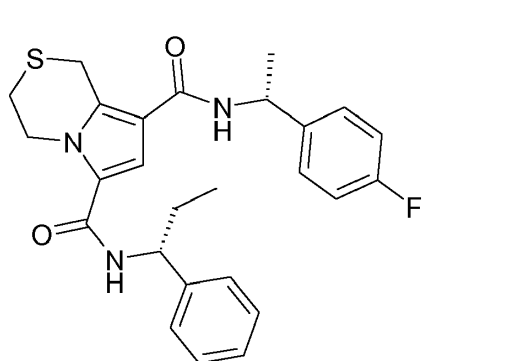
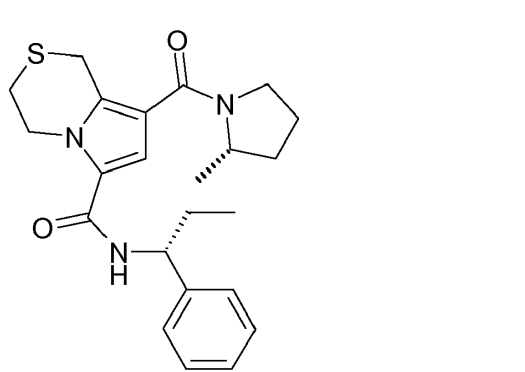
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16js (7d)                      |  | 1,24 (4)          |          | 459,19                  |
| 16jt (7d)                      |  | 1,17 (4)          |          | 425,15                  |
| 16ju (7d)                      |  | 1,29 (4)          |          | 439,17                  |
| 16jv (7d)                      |   | 1,19 (4)          |          | 395,16                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº)                    | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|---|-------------------|----------|-------------------------|
|   |                            |                   |          |                         |
| 16jw (7d + 15aa)                                  | <br>(diastereoisómero 1) | 1,04 (4)          |          | 434,28                  |
| 16jx (7d)   |                          | 1,4 (4)           |          | 506,22                  |
| 16jy (7d)   |                         | 1,17 (2)          |          | 515,33                  |
| 16jz (7d) (amina racémica + cromatografía quiral) |   | 1,16 (2)          |          | 434,13                  |

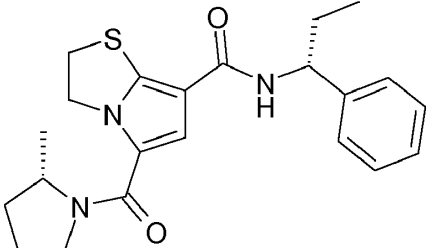
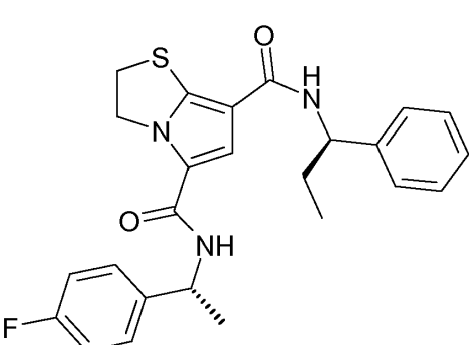
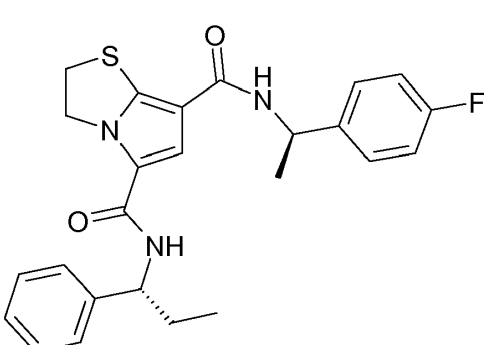
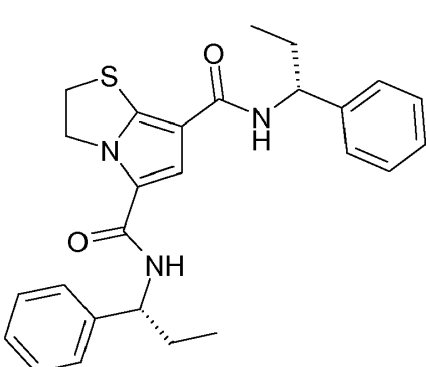
| Comp. n° (comp. de partida n°)                    | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|---|-------------------|----------|-------------------------|
|   |  <p>(diastereoisómero 1)</p>  |                   |          |                         |
| 16ka (7d) (amina racémica + cromatografía quiral) |  <p>(diastereoisómero 2)</p> | 1,16 (2)          |          | 434,12                  |
| 16kb (7q + 15b)                                   |                             | 3,9 (5)           |          | 448,26                  |
| 16kc (7q + 15a)                                   |                             | 3,89 (5)          |          | 448,26                  |
| 16kd (7d + 15b)                                   |   | 3,89 (5)          |          | 448,26                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16ke (7d + 15a)                |   | 3,89 (5)          |          | 448,19                  |
| 16kf (7q)                      |  | 1,32 (2)          |          | 515,09                  |
| 16kg (7q + 15b)                |  | 1,14 (2)          |          | 434,12                  |
| 16kh (7d)                      |  | 1,19 (4)          |          | 412,28                  |

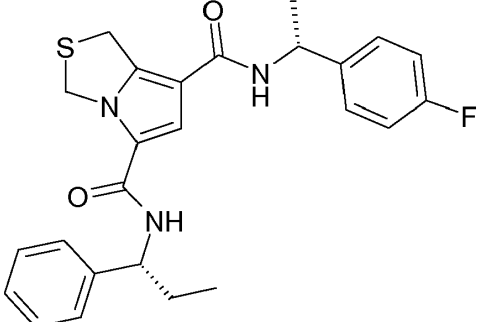
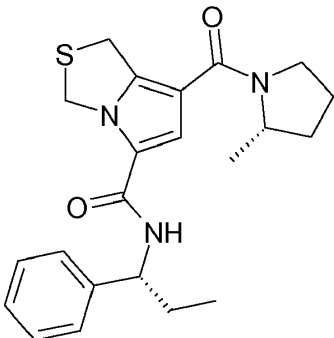
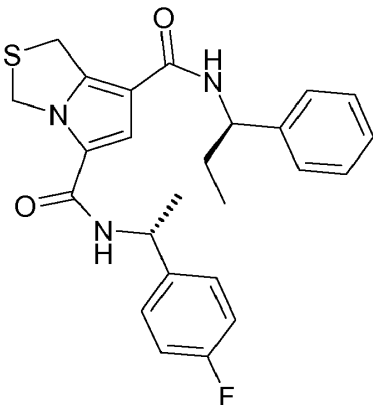
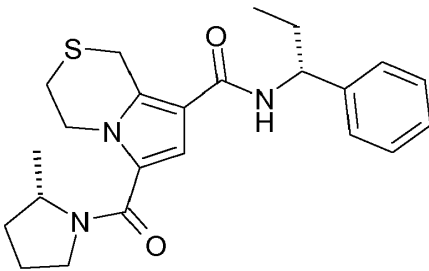
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ki (7d)                      |    | 1,25 (4)          |          | 396,29                  |
| 16kj (7d)                      |    | 1,25 (4)          |          | 396,29                  |
| 16kk (7d)                      |   | 1,24 (4)          |          | 426,31                  |
| 16kl (7d)                      |  | 1,32 (4)          |          | 424,31                  |
| 16km (7d)                      |  | 1,32 (4)          |          | 424,31                  |
| 16kn (7e + 15ab)               |   | 1,23 (4)          |          | 486,16                  |

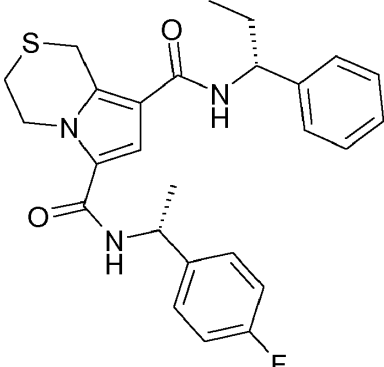
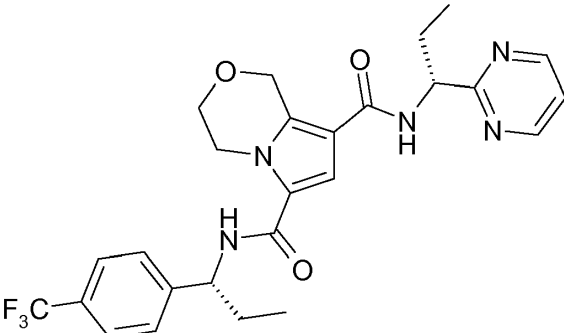
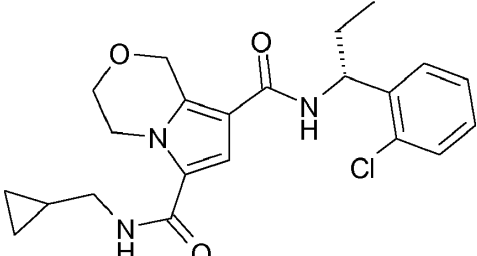
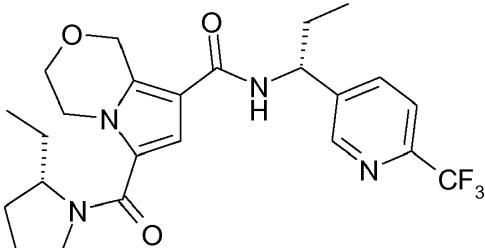
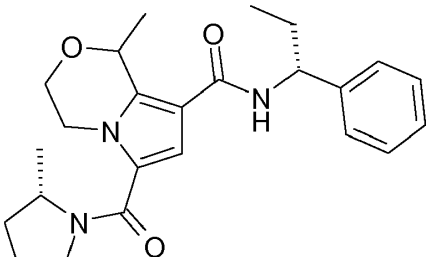
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16ko (7e)                      |    | 1,19 (4)          |          | 472,16                  |
| 16kp (7e)                      |   | 1,23 (4)          |          | 486,18                  |
| 16kq (7f)                      |  | 1,34 (4)          |          | 466,23                  |
| 16kr (7f)                      |  | 1,28 (4)          |          | 412,22                  |
| 16ks (7h)                      |  | 1,26 (4)          |          | 398,19                  |

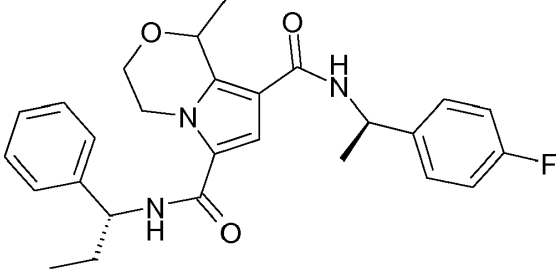
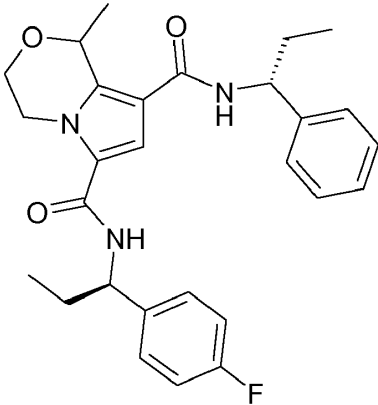
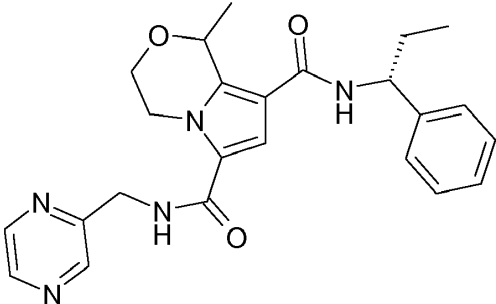
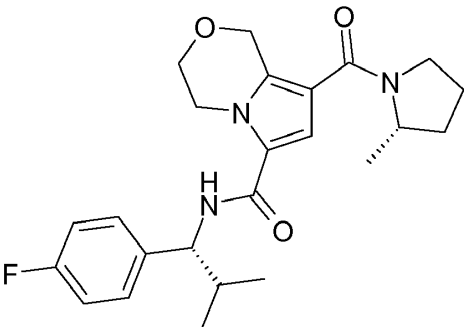
ES 2 623 167 T3

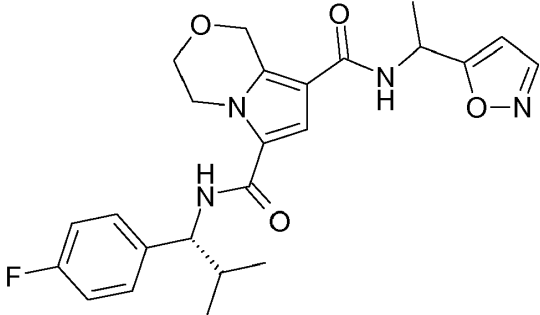
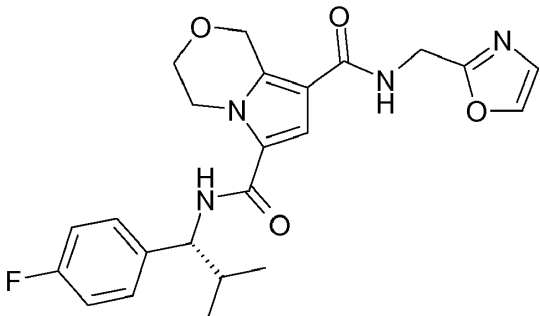
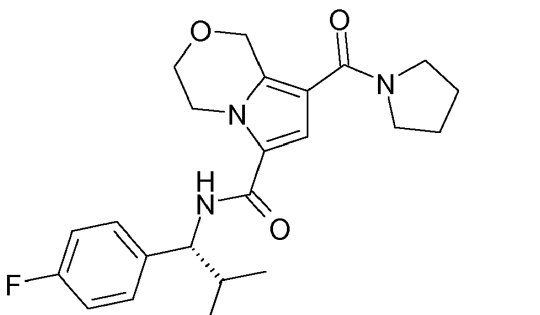
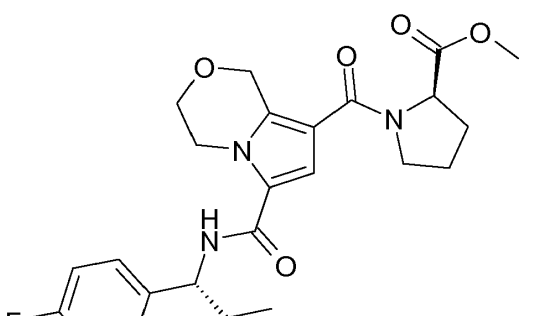
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |     |                   |          |                         |
| 16kt (7i)                      |    | 1,3 (4)           |          | 452,18                  |
| 16ku (7j)                      |  | 1,3 (4)           |          | 452,18                  |
| 16kv (7j)                      |   | 1,32 (4)          |          | 448,2                   |
| 16kw (7l)                      |  | 1,32 (4)          |          | 452,16                  |

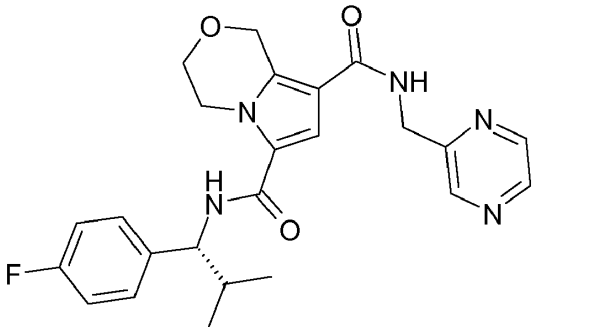
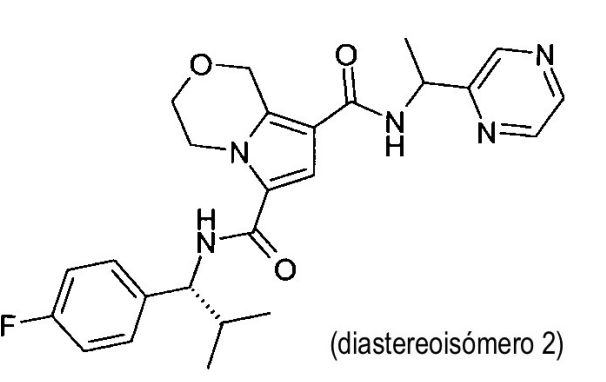
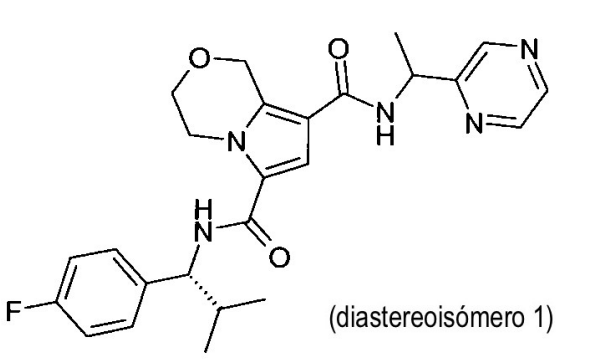
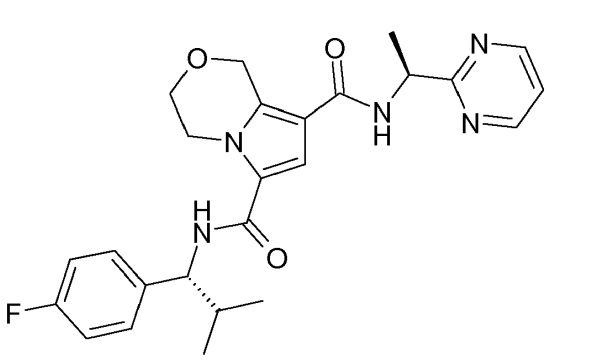


| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula   | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|---|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |   |                   |          |                         |
| 16kx (7l)                      |   | 1,29 (4)          |          | 398,19                  |
| 16ky (7k)                      |  | 1,32 (4)          |          | 452,21                  |
| 16kz (7m)                      |  | 1,28 (4)          |          | 412,19                  |
| 16la (7n)                      |   | 1,33 (4)          |          | 466,21                  |

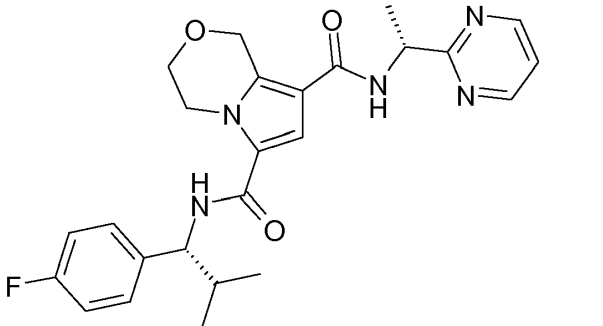
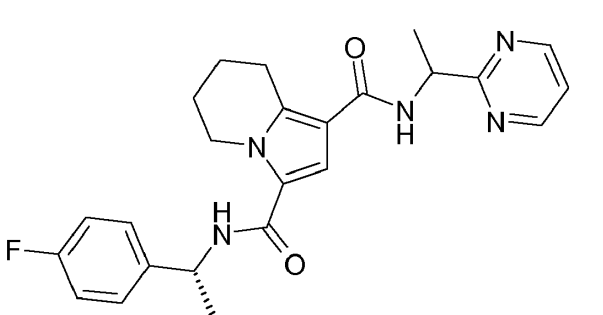
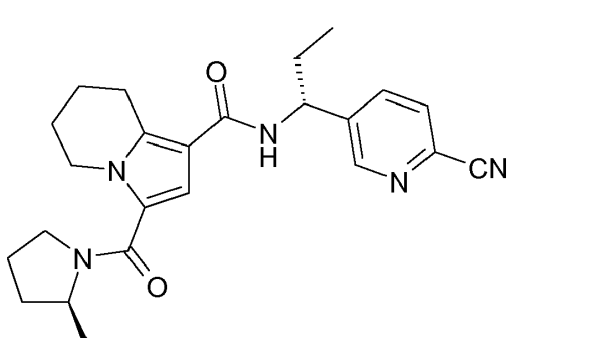
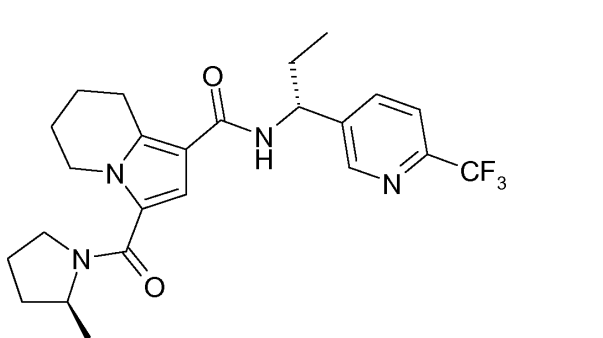
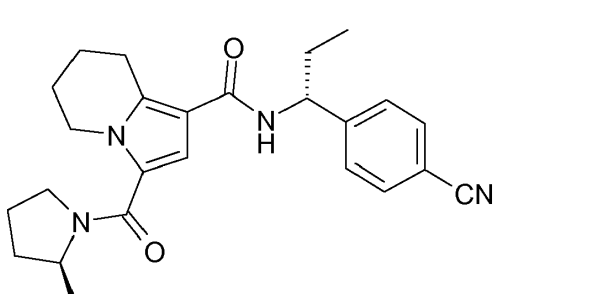
| Comp. n° (comp. de partida n°)   | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                  |     |                   |          |                         |
| 161b (7p + 15b)                  |   | 1,26 (2)          |          | 516,1                   |
| 161d (7s)                        |  | 1,26 (4)          |          | 416,17                  |
| 161e (7t) (cromatografía quiral) |  | 4,38 (5)          |          | 479,24                  |
| 161f (7u)                        |   | 1,26 (4)          |          | 410,25                  |

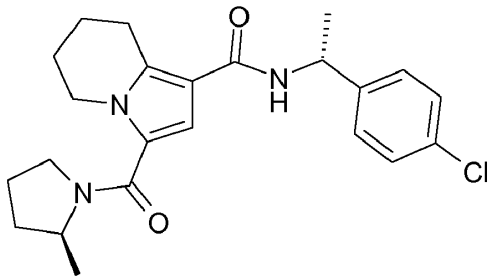
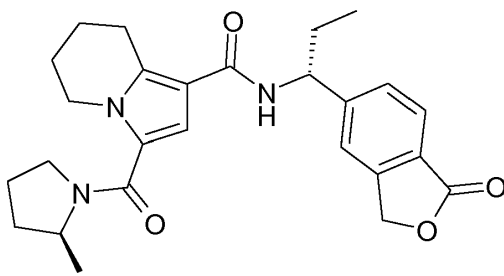
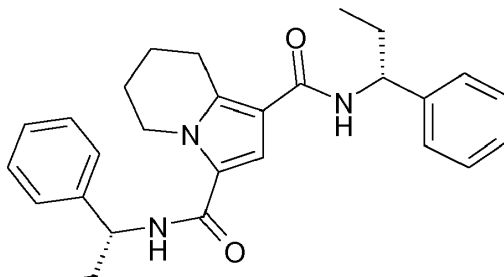
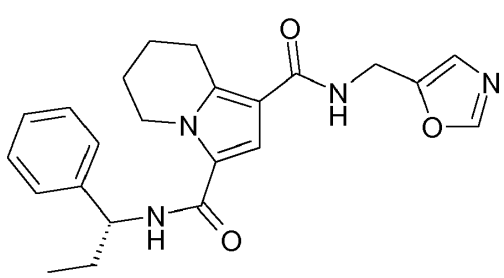
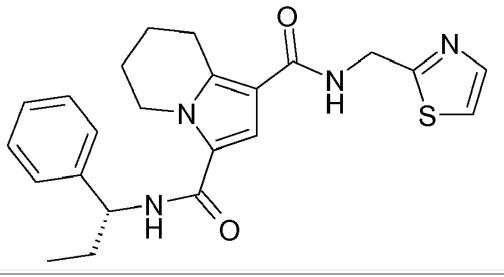
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16lg (7ab)                     |    | 1,31 (4)          |          | 464,24                  |
| 16lh (7z)                      |    | 1,33 (4)          |          | 478,24                  |
| 16li (7aa)                     |  | 1,15 (4)          |          | 434,2                   |
| 16lj (7ac)                     |   | 1,29 (4)          |          | 428,3                   |
| 16lk (7ac)                     |  | 1,24 (4)          |          | 455,26                  |

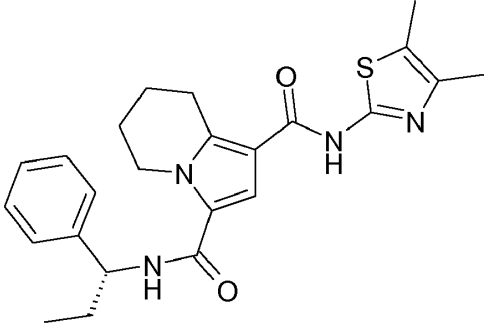
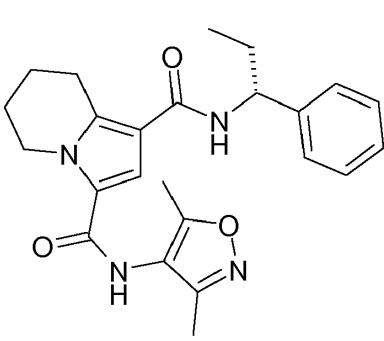
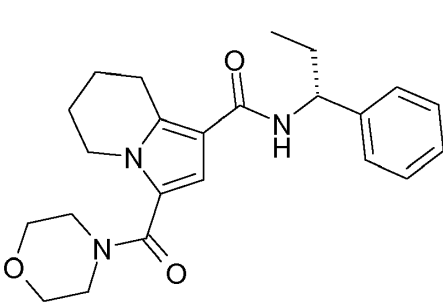
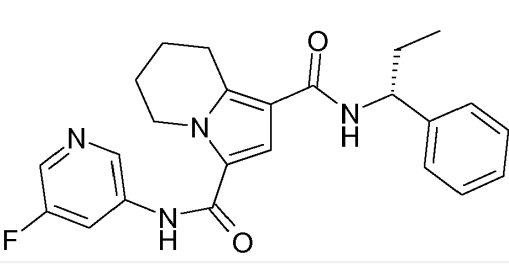
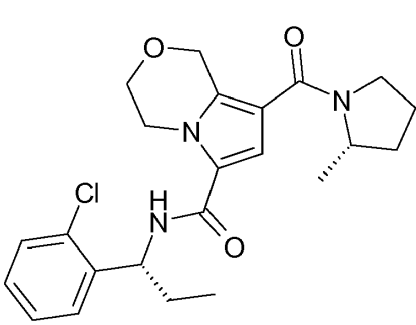
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16ll (7ac)                     |   | 1,2 (4)           |          | 441,25                  |
| 16lm (7ac)                     |  | 1,25 (4)          |          | 414,27                  |
| 16ln (7ac)                     |  | 1,25 (4)          |          | 472,24                  |
| 16lo (7ac)                     |  | 1,18 (4)          |          | 452,24                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº)                     | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--|--|-------------------|----------|-------------------------|
|  |                            |                   |          |                         |
| 16lp (7ac + 15ab)                                  | <br>(diastereoisómero 2)  | 1,22 (4)          |          | 466,26                  |
| 16lq (7ac + 15aa)                                  | <br>(diastereoisómero 1) | 1,22 (4)          |          | 466,3                   |
| 16lr (7ac) (amina racémica + cromatografía quiral) |                          | 1,08 (4)          |          | 466,28                  |
| 16ls (7ac) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,08 (4)          |          | 466,28                  |

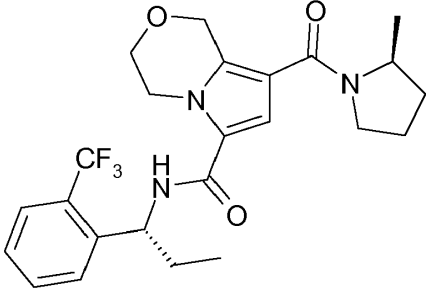
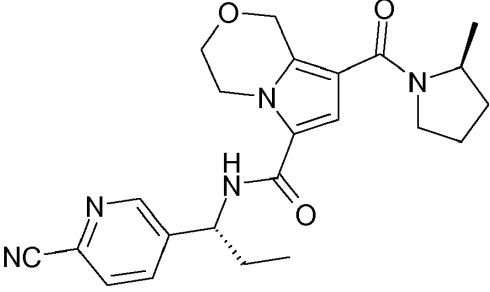
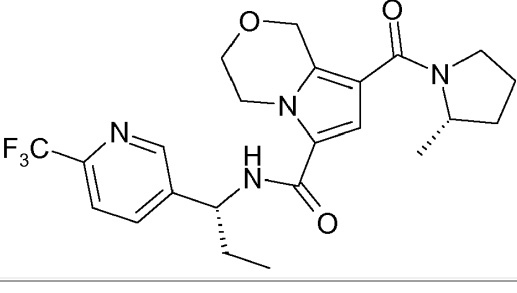
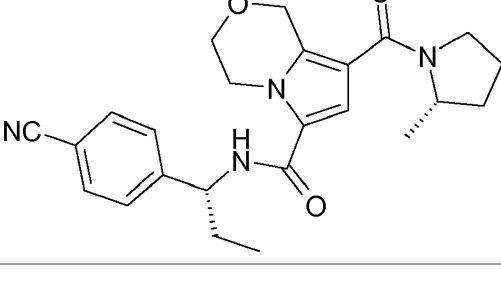
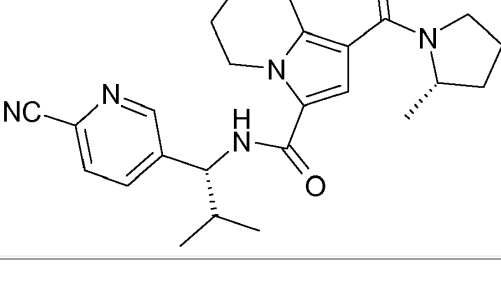
ES 2 623 167 T3

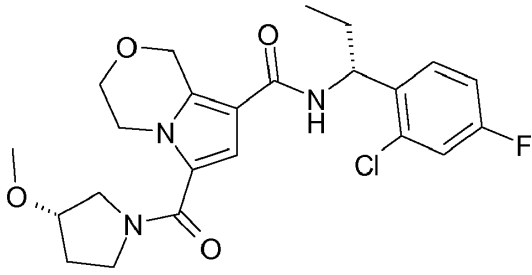
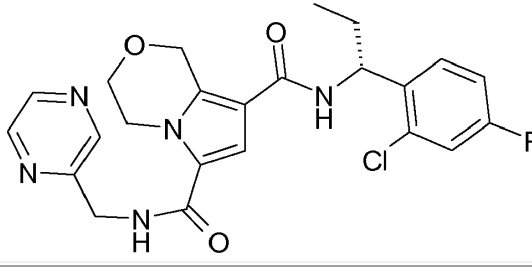
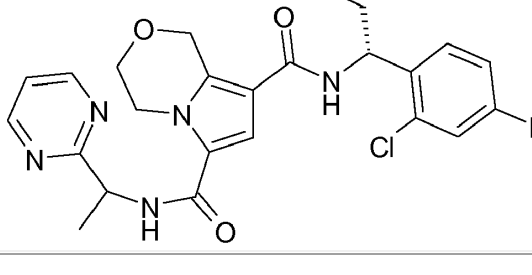
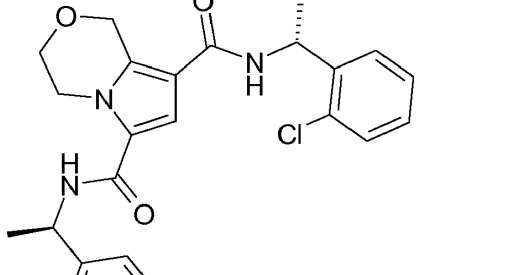
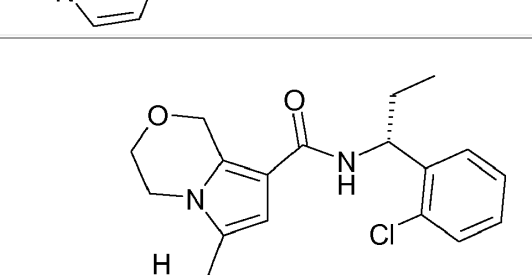
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16lu (7af)                     |   | 1,17 (2)          |          | 436,12                  |
| 16lv (7ag)                     |  | 1,19 (4)          |          | 420,36                  |
| 16lw (7ag)                     |  | 1,25 (4)          |          | 463,32                  |
| 16lx (7ag)                     |  | 1,22 (4)          |          | 419,29                  |

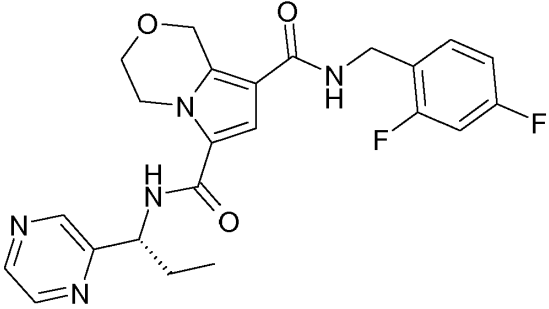
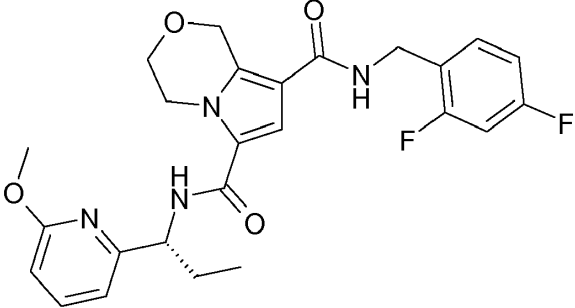
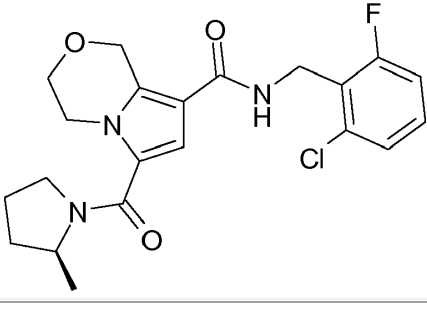
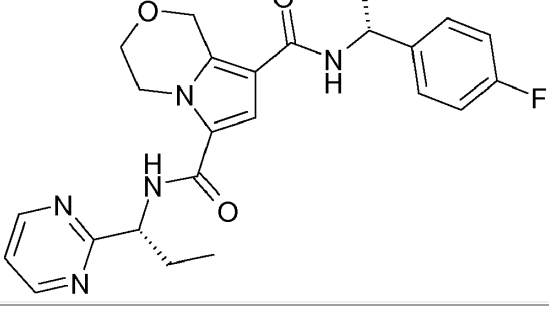
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16ly (7ag)                     |    | 1,28 (4)          |          | 414,15                  |
| 16lz (7ag)                     |    | 1,65 3            |          | 450,43                  |
| 16ma (7ah)                     |  | 1,35 (4)          |          | 444,36                  |
| 16mc (7ah)                     |  | 1,19 (4)          |          | 407,25                  |
| 16md (7ah)                     |  | 1,22 (4)          |          | 423,24                  |
| 16me (7ah)                     |  | 1,35 (4)          |          | 437,24                  |

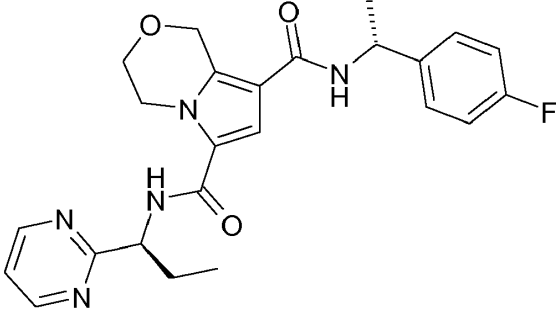
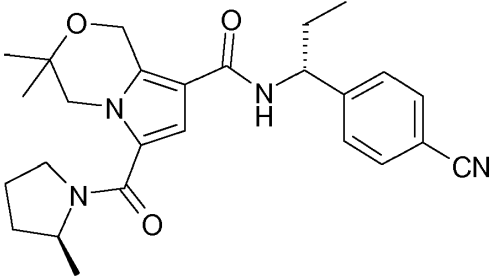
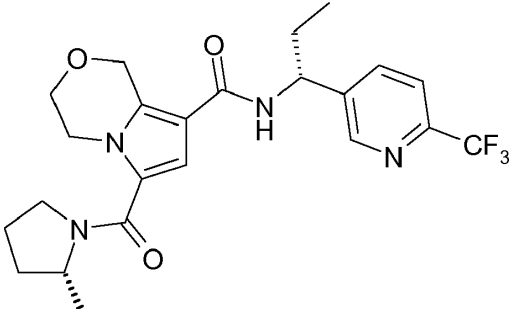
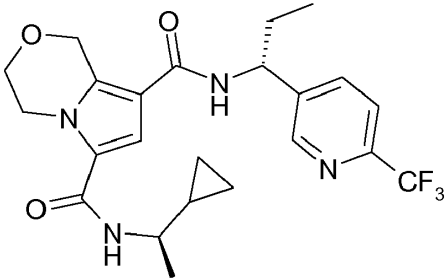
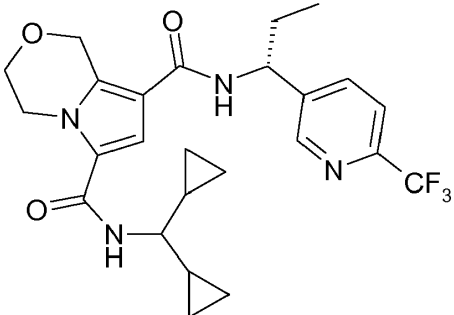
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16nd (11 i)                    |    | 1,24 (4)          |          | 421,28                  |
| 16nc (11 i)                    |   | 3,75 (6)          |          | 396,27                  |
| 16ne (11 i)                    |  | 1,28 (4)          |          | 421,27                  |
| 16nh (11b)                     |   | 1,29 (4)          |          | 430,18                  |
| 16ni (11b)                     |  | 1,31 (4)          |          | 464,2                   |

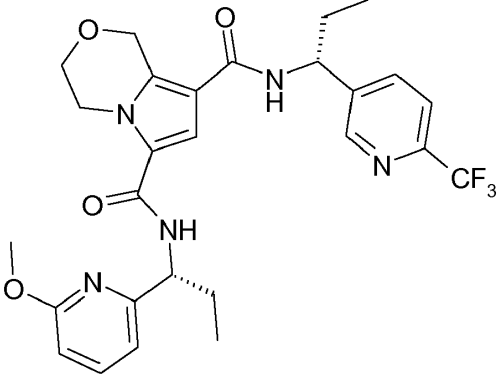
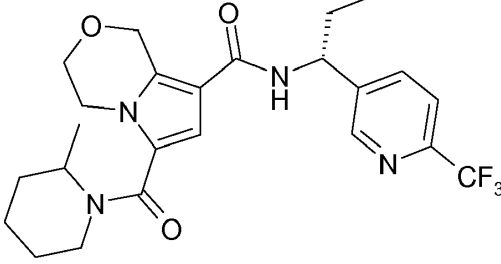
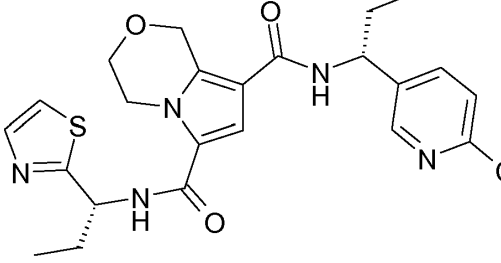
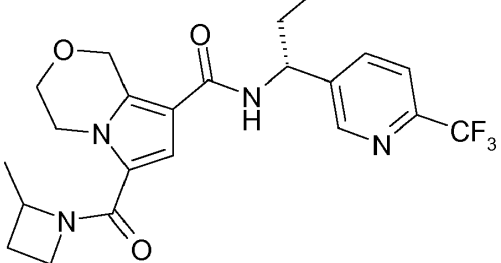
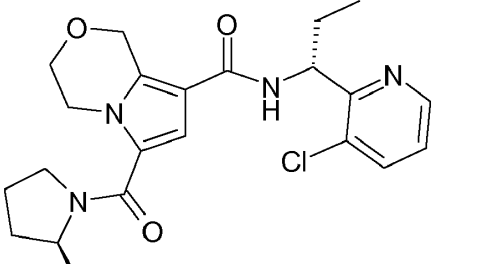


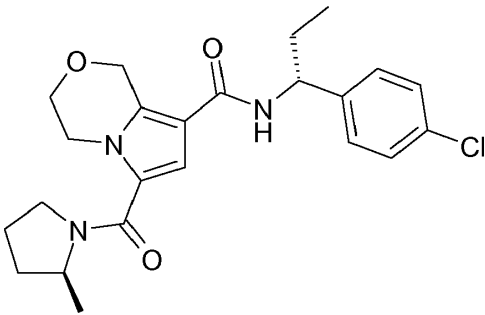
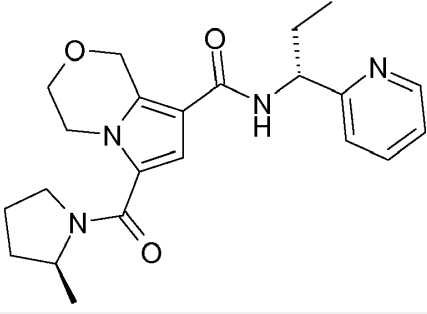
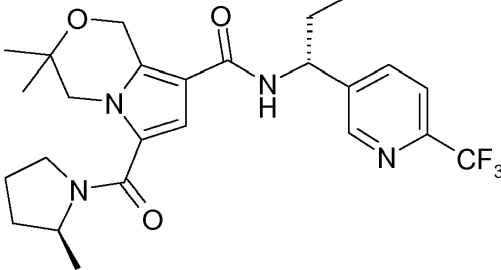
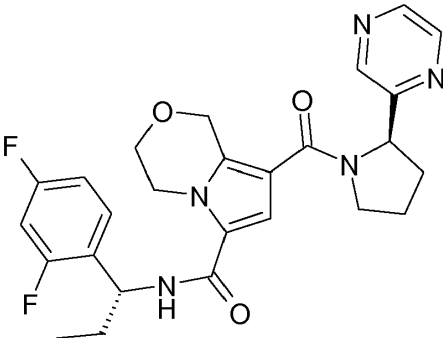
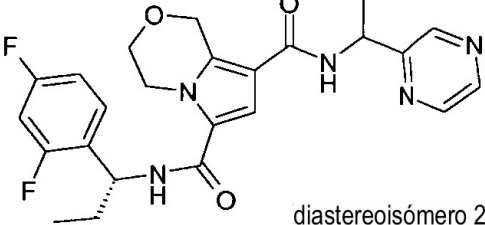
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |     |                   |          |                         |
| 16nj (11b)                     |   | 1,03 (4)          |          | 422,28                  |
| 16nk (11b)                     |  | 1,11 (2)          |          | 465,25                  |
| 16nl (11b)                     |  | 1,09 (2)          |          | 421,26                  |
| 16nm (11b)                     |  | 1,07 (2)          |          | 436,25                  |
| 16nn (11 d)                    |  | 1,24 (4)          |          | 464,16                  |

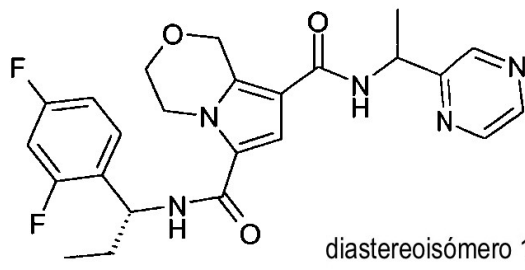
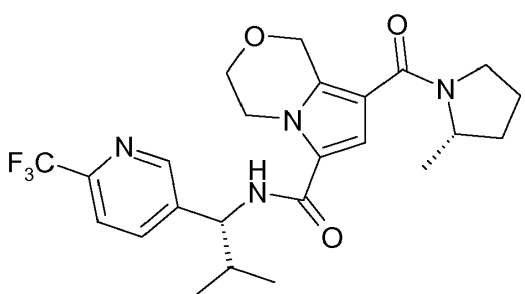
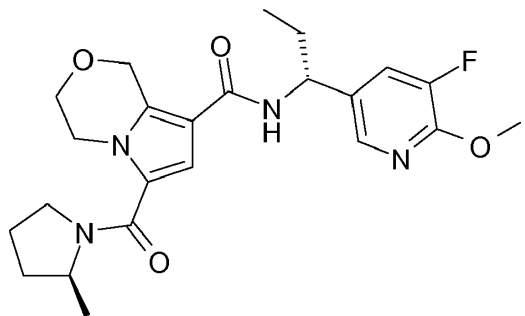
| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16no (11 d)                    |    | 1,2 (4)           |          | 472,15                  |
| 16np (11 d)                    |   | 1,23 (4)          |          | 486,18                  |
| 16nq (11c)                     |  | 1,21 (4)          |          | 468,19                  |
| 16nr (11c)                     |  | 1,21 (4)          |          | 468,2                   |
| 16ns (11f)                     |  | 1,16 (4)          |          | 456,21                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16nt (11f)                     |   | 1,28 (4)          |          | 485,27                  |
| 16nu (7c)                      |   | 1,08 (2)          |          | 420,21                  |
| 16nv (11g + 15b)               |  | 1,16 (2)          |          | 452,12                  |
| 16nw (11g + 15a)               |  | 1,16 (2)          |          | 452,1                   |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
|                                |    |                   |          |                         |
| 16nx (7w)                      |   | 1,24 (4)          |          | 449,2                   |
| 16ny (7v)                      |  | 1,1 (2)           |          | 465,22                  |
| 16nz (11 h)                    |   | 1,23 (2)          |          | 465,16                  |
| 16pa (11 h)                    |   | 1,27 (2)          |          | 491,18                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº)                      | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|---|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16pb (11 h)   |    | 1,3 (2)           |          | 546,17                  |
| 16pc (11 h)   |   | 1,25 (2)          |          | 479,17                  |
| 16pd (11 h) (amina racémica + cromatografía quiral) |  | 1,21 (2)          |          | 522,27                  |
| 16pe (11 h)   |  | 1,19 (2)          |          | 451,24                  |
| 16pf (7c)   |  | 1,09 (2)          |          | 431,24                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16pg (7c)                      |                          | 1,27 (4)          |          | 430,19                  |
| 16ph (7c)                      |                          | 2,64 (5)          |          | 397,32                  |
| 16pi (7w)                      |                        | 1,26 (4)          |          | 493,2                   |
| 16pj (7b)                      |                         | 1,21 (4)          |          | 496,22                  |
| 16pk (7b + 15ab)               | <br>diastereoisómero 2 | 1,2 (4)           |          | 470,19                  |

| Comp. nº (comp. de partida nº) | Fórmula  | Rt (método LC/MS) | [min] de | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|--------------------------------|--|-------------------|----------|-------------------------|
| 16pl (7b + 15aa)               |  <p>diastereoisómero 1</p> | 1,2 (4)           |          | 470,25                  |
| 16po (11b)                     |                           | 1,14 (2)          |          | 479,27                  |
| 16pp (7c)                      |                          | 1,69 (3)          |          | 445,32                  |

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16p      | [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metilpropil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |
| 16q      | [(R)-1-(2-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                 |
| 16r      | [(R)-1-(2-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16s      | [(R)-1-(2-Trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16t      | [(R)-1-(2,6-Difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico            |
| 16u      | [(R)-1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16v      | [(R)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico            |
| 16w      | [(R)-1-(2-Cloro-5-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16x      | 2-Cloro-4-fluoro-bencilamida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                 |
| 16y      | 2,6-Difluoro-bencilamida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                     |
| 16z      | [(R)-1-(6-Metoxi-piridin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                 |
| 16aa     | [(R)-1-(6-Ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16ab     | [(R)-1-(3-Hidroxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                       |
| 16ae     | (1-Tiazol-2-il-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                 |
| 16af     | 2,4,6-Trifluoro-bencilamida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                  |
| 16ag     | 2,6-Dicloro-bencilamida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                      |
| 16ah     | [(R)-1-(6-Ciano-piridin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16ai     | [(R)-1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                 |
| 16aj     | [(R)-1-(3-Ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16ak     | [(R)-1-(4-Ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16al     | [(R)-1-(6-Bromo-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16am     | [(R)-1-(6-Ciano-piridin-3-il)-2-metilpropil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16an     | 2-Cloro-bencilamida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico  |
| 16ao     | [(R)-1-(3-Metoxi-piridin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                 |
| 16ap     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |
| 16aq     | [(R)-2-Metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16ar     | [(R)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16as     | [(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16at     | [(R)-1-(4-Metoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                        |
| 16au     | [(R)-1-(4-Difluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                 |
| 16av     | [(R)-1-(4-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                |
| 16aw     | [(R)-1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |



| Comp. n° | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16ax     | [(R)-1-(4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |
| 16ay     | [(R)-1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                 |
| 16az     | [(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16ba     | [(R)-1-(4-Ciano-2,6-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico             |
| 16bb     | [(R)-1-(2-Cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16bc     | {1-[4-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-propil}-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                |
| 16bd     | ((R)-1-Pirimidin-2-il-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16be     | ((R)-1-p-Tolil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                  |
| 16bf     | [1-(4-Pentafluorosulfanil)-fenil]-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |
| 16bg     | [(R)-1-(5-Bromo-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                    |
| 16bh     | [(R)-1-(5-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16bi     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-butil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16bj     | [(S)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico          |
| 16bk     | [(R)-1-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico          |
| 16bl     | [(R)-1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico          |
| 16bm     | [(R)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16bn     | [(S)-1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16bo     | [(R)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16bp     | [(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16br     | [(R)-1-(4-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico  |
| 16bs     | [(S)-1-(4-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico  |
| 16bt     | [(R)-1-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16bu     | [(R)-1-(3-fluoro-2-trifluorometil-piridin-4-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16bv     | [(R)-1-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16bw     | [(R)-1-(3-Cloro-piridin-4-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                          |
| 16bx     | [(S)-1-(4,6-Bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16by     | [(R)-1-(4,6-Bis-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16bz     | [(R)-1-(2,2-Difluoro-benzof[1,3]dioxol-5-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16ca     | [(R)-1-(4-Ciano-3,5-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                    |
| 16cb     | [(R)-1-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |
| 16cc     | [(R)-1-(2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |
| 16cd     | [1-(5-Trifluorometil-tiazol-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (diastereoisómero 1) |
| 16ce     | [1-(5-Trifluorometil-tiazol-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (diastereoisómero 2) |
| 16cf     | [(R)-1-(5-Trifluorometil-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16cg     | [(R)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                        |
| 16ch     | [(R)-1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                        |
| 16ci     | [(R)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                             |
| 16cj     | [(R)-1-(5-Cloro-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                          |
| 16ck     | [(R)-1-(5-Fluoro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16cl     | [(R)-1-(2,6-Difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16cm     | [(S)-1-(2,6-Difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16cn     | [(R)-1-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16co     | [(R)-1-(5,6-Dicloro-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                      |
| 16cp     | [(R)-1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16cq     | [(R)-1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                |
| 16cs     | [(R)-1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                |
| 16ct     | [(R)-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |
| 16cu     | [(S)-2-Trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-5-il]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16cv     | ((R)-2-Trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-5-il)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico  |
| 16cw     | [(R)-1-(5-Metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16cy     | [(R)-1-(2-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                      |
| 16cz     | [1-(2-Difluorometoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                 |
| 16da     | [(R)-1-(2-Trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                             |
| 16db     | [(R)-1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                             |
| 16de     | [(R)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                 |
| 16df     | [2,2,2-Trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16dg     | [(R)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                            |
| 16dh     | [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                            |
| 16di     | Benzhidril-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico  |
| 16dj     | (3,3,3-Trifluoro-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                    |
| 16dk     | [(R)-1(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 8-((R)-2-trifluorometil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                   |
| 16dl     | Éster etílico de ácido ((R)-1-{6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carbonil}-pirrolidin-2-il)-acético                |
| 16dm     | Bis-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico  |
| 16dn     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                 |
| 16do     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(R)-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                      |
| 16dq     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(R)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                      |
| 16dr     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(2,2,2-trifluoro-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16ds     | 8-Ciclopropilmetil-amida 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                   |
| 16dt     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(R)-1-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico     |
| 16du     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16dv     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(S)-1-(5-metoxi-piracin-2-il)-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16dw     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(R)-1-(5-metoxi-piracin-2-il)-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16dx     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                        |

| Comp. nº | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16dy     | 6-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(R)-1-pirimidin-2-il-etil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                      |
| 16dz     | 6-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(R)-1-pirimidin-2-il-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16ea     | 8-[Ciclopropilmetil-(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] 6-{{(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico         |
| 16eb     | 6-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico          |
| 16ec     | 8-{{(R)-1-(4-Ciano-fenil)-propil}-amida} 6-{{(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                   |
| 16ed     | 6-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(R)-1-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16ee     | 6-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(S)-1-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16ef     | 6-{{(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(R)-1-pirimidin-2-il-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16eg     | 6-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 8-{{(R)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico   |
| 16el     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-isopropil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                      |
| 16em     | ((R)-1-Fenilpropil-amida de ácido 6-(4-metil-2-fenil-piperacino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                     |
| 16en     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-trifluorometoximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16eo     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-metoximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                |
| 16ep     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((2R,5R)-2,5-bis-metoximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                      |
| 16eq     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                        |
| 16er     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                    |
| 16es     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-3-etoxi-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                      |
| 16et     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(R)-2-(Ciclopropil-hidroxi-metil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                |
| 16eu     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-trifluorometil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                             |
| 16ev     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-3-ciclopropilmetoxi-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                          |
| 16ew     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                       |
| 16ex     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-terc-butil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                     |
| 16ey     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(R)-2-(1-hidroxi-etil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16ez     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(R)-2-(1-metoxi-etil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                            |

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16fb     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2,2-dimetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16fc     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                            |
| 16fd     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                            |
| 16fe     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                        |
| 16fg     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-3-isobutoxi-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                       |
| 16fh     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(R)-2-(acetilamino-metil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico             |
| 16fi     | Éster etílico de ácido {(R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-il}-acético                |
| 16fj     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[2-(hidroxi-fenil-metil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |
| 16fk     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-Piridin-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                    |
| 16fl     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(R)-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico         |
| 16fm     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-ciano-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16fn     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-3-fluoro-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                          |
| 16fo     | Éster isopropílico de ácido {(R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-il}-acético           |
| 16fp     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-piracin-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                    |
| 16fq     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(4-piridin-2-il-piperacino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16fr     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-morfolin-4-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                  |
| 16fs     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-4-piridin-2-il-piperacino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico             |
| 16ft     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(S)-2-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperacino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16fu     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(S)-3-(4-fluoro-fenoxi)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |
| 16fv     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico           |
| 16fw     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[2-(1-pirazol-1-il-etil)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |
| 16fx     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-etinil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                              |
| 16fy     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-3-ciano-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1 H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                          |
| 16fz     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-pirimidin-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                      |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16ga     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-[(R)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirrolidino-1-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16gb     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(2-ciclopropil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16gc     | 6-Ciclopropilmetil-amida 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                  |
| 16gl     | 6-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16go     | 6-[(2,2-Dimetil-propil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                            |
| 16gq     | [(R)-1-(3-Ciano-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16gt     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(piracin-2-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                             |
| 16gu     | 6-[(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-amida]8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16gv     | 6-(3-Metanosulfonil-bencilamida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                          |
| 16gw     | 6-(Metil-piridin-2-ilmetil-amida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16gx     | 6-(2-Metanosulfonil-bencilamida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                          |
| 16gy     | 6-(2-ciano-bencilamida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                   |
| 16gz     | 6-(3,5-Dimetoxi-bencilamida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                              |
| 16ha     | 6-[(Oxazol-2-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                              |
| 16hb     | 6-Diciclopropilmetil-amida 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                |
| 16hc     | 6-[(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16hd     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16he     | 6-(ciclopropilmetil-metil-amida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                          |
| 16hf     | 6-[(Isoxazol-5-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                            |
| 16hg     | 6-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16hh     | 6-[(1-isoxazol-5-il-etil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                          |
| 16hi     | 6-[(1-Hidroxi-ciclopropilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16hj     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(pirimidin-2-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16hk     | 6-[Ciclopropilmetil-(2-hidroxi-etil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico               |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16hl     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                     |
| 16hm     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(R)-1-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16hn     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(R)-1-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16ho     | 6-[(1-(6-Metil-piridin-3-il)-propil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16hp     | 6-[(S)-1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16hq     | Éster etílico de ácido (R)-fenil-[(8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil)-amino]-acético                                |
| 16hr     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(R)-1,2,2-trimetil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                |
| 16hu     | 6-[(1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-propil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1) |
| 16hv     | 6-[(1-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-propil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 2) |
| 16hw     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(R)-1-piracin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                |
| 16hx     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(S)-1-piracin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                |
| 16hy     | 6-[(R)-1-(5-Metoxi-piracin-2-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16hz     | 6-[(S)-1-(5-Metoxi-piracin-2-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16ia     | 6-[(R)-1-(3-Metoxi-piridin-2-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16ib     | 6-[(R)-1-(6-Ciano-piridin-3-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                      |
| 16ic     | 6-[(R)-1-(6-Metoxi-piridin-2-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16id     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16ie     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 2)                |
| 16if     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1)                |
| 16ig     | 6-[(R)-1-(2-Metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16ih     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico  |
| 16ii     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida]6-[(2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                              |
| 16ij     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(1-tiazol-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                    |
| 16ik     | 6-[(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida} 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                   |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16il     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(tiazol-2-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16im     | 6-[-(1-Isoxazol-3-il-etil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1) |
| 16in     | 6-[-(1-Isoxazol-3-il-etil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 2) |
| 16io     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[(5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalin-5-il)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico         |
| 16ip     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[[1-(3-sulfamoil-fenil)-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                 |
| 16iq     | Éster metílico de ácido 3-[[8-((R)-1-Fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-metil)-benzoico                  |
| 16ir     | Éster metílico de ácido 4-[[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-metil)-benzoico                  |
| 16is     | Éster metílico de ácido [4-[[8-((R)-1-Fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-metil)-fenil]-acético           |
| 16it     | Éster isopropílico de ácido (S)-2-[[8-((R)-1-Fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-propiónico               |
| 16iu     | Éster isopropílico de ácido {metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético                  |
| 16iv     | 6-[[1-(5-Metoxi-piracin-2-il)-etil]-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16iw     | Éster isopropílico de ácido {[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético                        |
| 16ix     | 6-[[8-((R)-1-(3-Hidroxil-fenil)-propil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico         |
| 16iy     | Éster etílico de ácido {metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético                       |
| 16iz     | 6-[(S)-1-Hidroximetil-2-metil-propil)-amida]8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico            |
| 16ja     | Éster isopropílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico         |
| 16jc     | 6-(Metil-pirimidin-2-ilmetil-amida) 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16jd     | 6-[(2-Hidroxil-2-metil-propil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16je     | 6-[(1H-Indol-6-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16jf     | 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] 6-[(piridacin-3-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                        |
| 16jg     | 6-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                 |
| 16jh     | 6-[[8-((R)-1-(3-Metanosulfonil-fenil)-propil)-amida]8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico    |
| 16ji     | 8-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 6-[[1-(3-sulfamoil-fenil)-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico               |
| 16jj     | 6-[(R)-1-Hidroximetil-2-metil-propil)-amida]8-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico            |



ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16jk     | 8-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-amida]6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16jl     | 8-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amida] 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico              |
| 16jm     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(pirimidin-2-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16jn     | 8-[(Oxazol-2-ilmetil)-amida] 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                            |
| 16jo     | 8-[(R)-1-(6-Metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida]6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico          |
| 16jp     | 8-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida] 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16jq     | 8-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]6-[(S)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico         |
| 16jr     | 8-Ciclopropilmetil-amida 6-[(S)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                |
| 16js     | 8-[(Benzooxazol-2-ilmetil)-amida] 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                       |
| 16jt     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(tiazol-2-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                            |
| 16ju     | 8-[(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-amida] 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16jv     | 8-Isoxazol-4-ilamida 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                    |
| 16jw     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(1-piracín-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1)    |
| 16jx     | 8-[(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-amida] 6-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico              |
| 16jy     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16jz     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1)  |
| 16ka     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 2)  |
| 16kb     | 6-[(S)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16kc     | 6-[(S)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16kd     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(R)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16ke     | 6-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                  |
| 16kf     | 6-[(S)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16kg     | 6-[(S)-1-Fenil-propil)-amida] 8-[(R)-1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16kh     | 8-[(S)-3-Metil-morfolino-4-carbonil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico ((R)-1-fenil-propil)-amida                                    |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16ki     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-((S)-2-Metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1 H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                            |
| 16kj     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-((R)-2-Metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                             |
| 16kk     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-((R)-2-Metoximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                       |
| 16kl     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-((R)-2-Isopropil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                         |
| 16km     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-((S)-2-Isopropil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                         |
| 16kn     | 6-(((R)-1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil)-amida} 8-(((R)-1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico     |
| 16ko     | 6-(((R)-1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil)-amida} 8-[(piracin-2-ilmetil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico           |
| 16kp     | 6-(((R)-1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil)-amida}8-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico        |
| 16kq     | 8-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 6-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16kr     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-6-carboxílico                             |
| 16ks     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 5-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico                                      |
| 16kt     | 5-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 7-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-5,7-dicarboxílico                             |
| 16ku     | 7-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 5-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-5,7-dicarboxílico                             |
| 16kv     | Bis-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-5,7-dicarboxílico   |
| 16kw     | 7-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 5-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 1H-pirrolo[1,2-c]tiazol-5,7-dicarboxílico                                      |
| 16kx     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-1H-pirrolo[1,2-c]tiazol-5-carboxílico   |
| 16ky     | 5-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 7-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 1H-pirrolo[1,2-c]tiazol-5,7-dicarboxílico                                      |
| 16kz     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-8-carboxílico                             |
| 16la     | 6-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]tiacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16lb     | 8-(((R)-1-Pirimidin-2-il-propil)-amida] 6-(((R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16ld     | 8-(((R)-1-(2-Cloro-fenil)-propil)-amida} 6-ciclopropilmetil-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16le     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico    |
| 16lf     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-metil-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                     |
| 16lg     | 8-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida} 6-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico            |
| 16lh     | 6-(((R)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil)-amida} 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico          |

ES 2 623 167 T3

| Comp. nº | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16li     | 8-[[[(R)-1-Fenil-propil]-amida] 6-[[piracin-2-ilmetil]-amida] de ácido 1-metil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                                  |
| 16lj     | [[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metilpropil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                      |
| 16lk     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]8-[[1-isoxazol-5-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                     |
| 16ll     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]8-[[oxazol-2-ilmetil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                         |
| 16lm     | [[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida de ácido 8-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                                 |
| 16ln     | Éster metílico de ácido (R)-1-{6-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico         |
| 16lo     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]8-[[piracin-2-ilmetil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                        |
| 16lp     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]8-[[1-piracin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 2) |
| 16lq     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]8-[[1-piracin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1) |
| 16lr     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida]8-[[S]-1-pirimidin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                 |
| 16ls     | 6-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida] 8-[[R]-1-pirimidin-2-il-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                |
| 16lu     | 3-[[[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida] 1-[[1-pirimidin-2-il-etil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16lv     | [[[(R)-1-(6-Ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico                                     |
| 16lw     | [[[(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico                            |
| 16lx     | [[[(R)-1-(4-Ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico  |
| 16ly     | [[[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico  |
| 16lz     | [[[(R)-1-(1-Oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico                     |
| 16ma     | Bis-[[[(R)-1-Fenilpropil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16mc     | 1-[[Oxazol-5-ilmetil]-amida] 3-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16md     | 3-[[[(R)-1-Fenil-propil]-amida] 1-[[tiazol-2-ilmetil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16me     | 3-[[[(R)-1-Fenil-propil]-amida] 1-[[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico  |
| 16nd     | 3-[[3,5-Dimetil-isoxazol-4-il]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico  |
| 16nc     | [(R)-1-Fenil-propil]-amida de ácido 3-(morfolino-4-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico  |
| 16ne     | 3-[[5-Fluoro-piridin-3-il]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico  |
| 16nh     | [[[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                              |

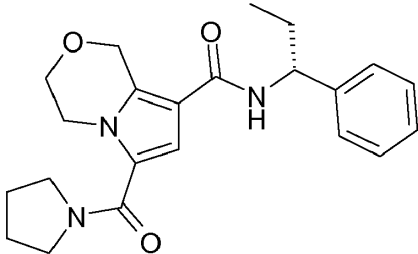
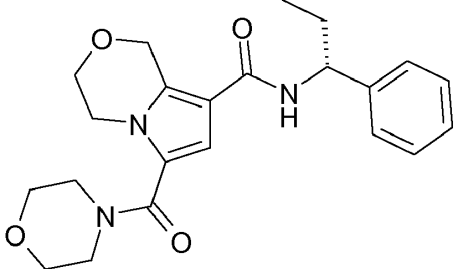
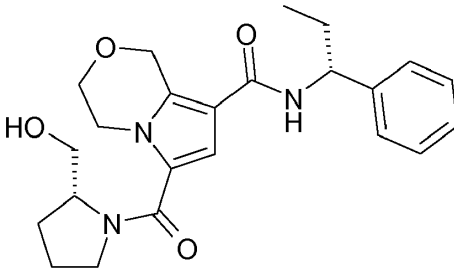
ES 2 623 167 T3

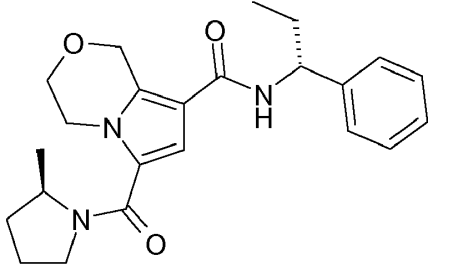
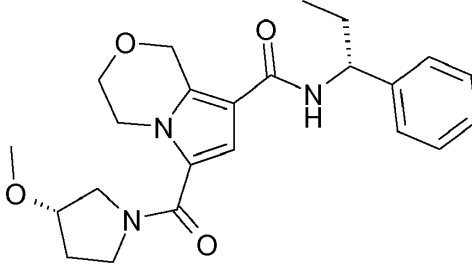
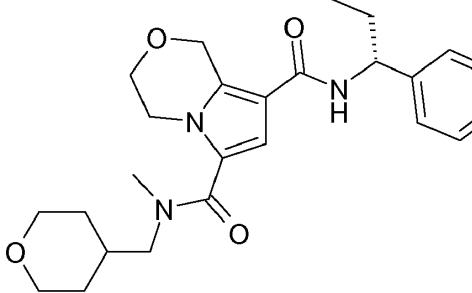
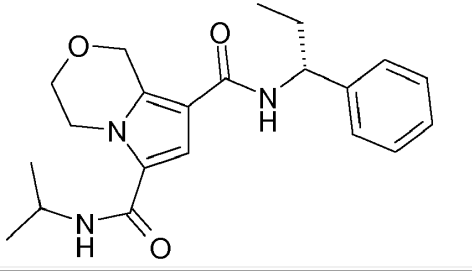
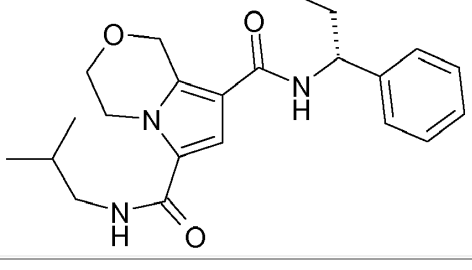
| Comp. n° | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16ni     | [(R)-1-(2-Trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                          |
| 16nj     | [(R)-1-(6-Ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                            |
| 16nk     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                   |
| 16nl     | [(R)-1-(4-Ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                                   |
| 16nm     | [(R)-1-(6-Ciano-piridin-3-il)-2-metil-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico                    |
| 16nn     | [(R)-1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-3-Metoxi-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16no     | 8-{{(R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-propil}-amida} 6-{{piracin-2-ilmetil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16np     | 8-{{(R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-propil}-amida} 6-{{(1-pirimidin-2-il-etil)-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                      |
| 16nq     | 8-{{(R)-1-(2-Cloro-fenil)-propil}-amida} 6-{{(R)-1-piracin-2-il-etil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                              |
| 16nr     | 8-{{(R)-1-(2-Cloro-fenil)-propil}-amida} 6-{{(1-pirimidin-2-il-etil)-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                               |
| 16ns     | 8-(2,4-Difluoro-bencilamida) 6-{{(R)-1-piracin-2-il-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico  |
| 16nt     | 8-(2,4-Difluoro-bencilamida) 6-{{(R)-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                             |
| 16nu     | 2-Cloro-6-fluoro-bencilamida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico   |
| 16nv     | 8-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 6-{{(R)-1-pirimidin-2-il-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16nw     | 8-{{(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil}-amida} 6-{{(S)-1-pirimidin-2-il-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16nx     | [(R)-1-(4-Ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 3,3-dimetil-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                       |
| 16ny     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((R)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                   |
| 16nz     | 6-{{(R)-1-Ciclopropil-etil}-amida} 8-{{(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico               |
| 16pa     | 6-Diciclopropilmetil-amida 8-{{(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                       |
| 16pb     | 6-{{(R)-1-(6-Metoxi-piridin-2-il)-propil}-amida} 8-{{(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16pc     | 6-(2-metil-piperidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida                                 |
| 16pd     | 6-{{(R)-1-Tiazol-2-il-propil}-amida} 8-{{(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil}-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico             |
| 16pe     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-(2-metil-azetidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                         |
| 16pf     | [(R)-1-(3-Cloro-piridin-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                            |

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16pg     | [(R)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                             |
| 16ph     | ((R)-1-Piridin-2-il-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                                |
| 16pi     | [(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3,3-dimetil-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16pj     | 8-((R)-2-Piracin-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico [(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida                          |
| 16pk     | 6-[[R)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-propil]-amida} 8-[(1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 2)   |
| 16pl     | 6-[[R)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-propil]-amida} 8-[(1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (diastereoisómero 1)   |
| 16po     | [(R)-2-Metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 8-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carboxílico     |
| 16pp     | [(R)-1-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico            |

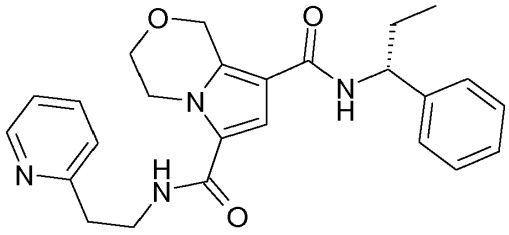
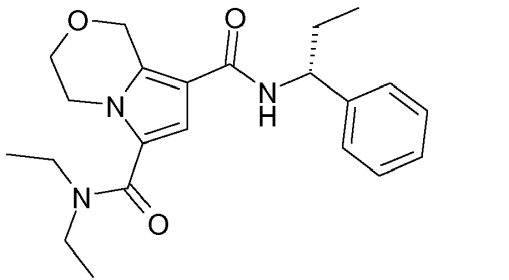
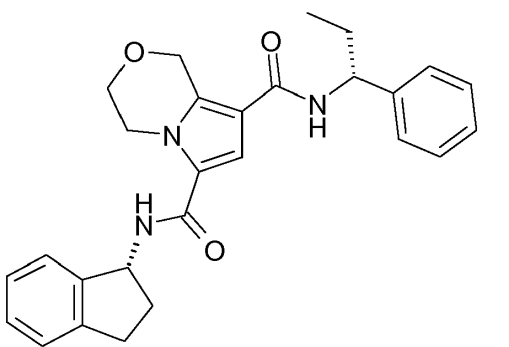
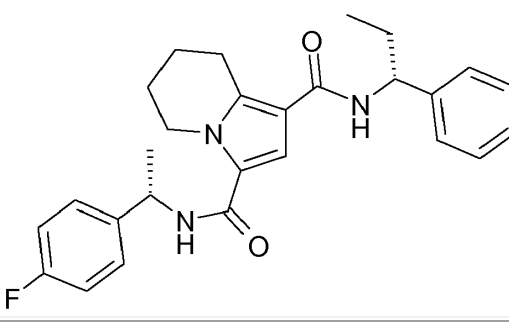
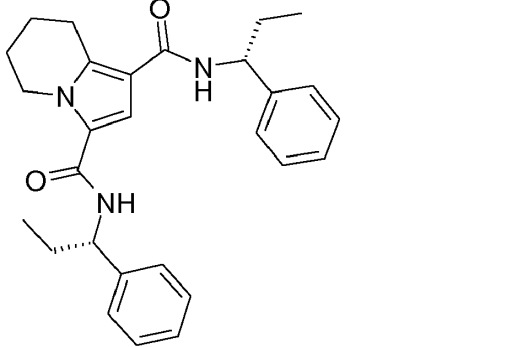
Los compuestos ejemplares de la fórmula I de la Tabla 11 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. nº 16i.

Tabla 11

| Comp. nº | Comp. de partida nº | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
| 16cx     | 12a                 |  | 1,17 (4)                   | 382,3                   |
| 16eh     | 12a                 |  | 1,14 (4)                   | 398,31                  |
| 16ei     | 12a                 |  | 1,14 (4)                   | 412,36                  |
| 16ej     | 12a                 |   | 1,12 (4)                   | 396,19                  |

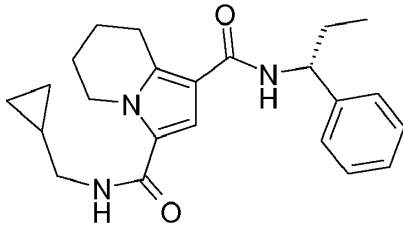
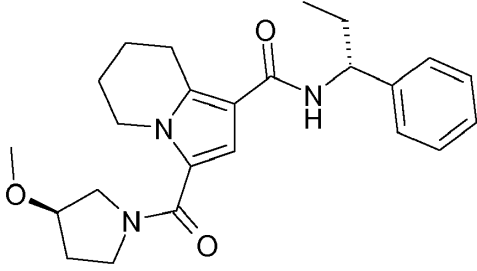
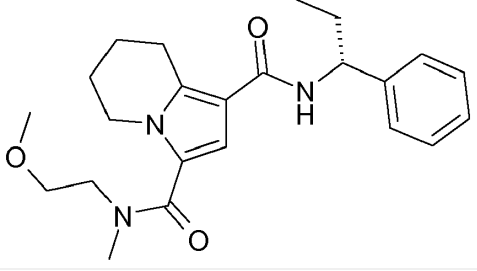
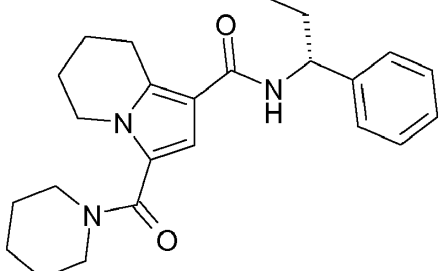
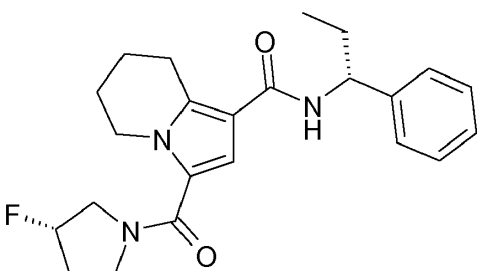
| Comp. nº | Comp. de partida nº | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |    |                            |                         |
| 16ek     | 12a                 |    | 1,06 (4)                   | 412,19                  |
| 16gd     | 12a                 |   | 1,18 (4)                   | 440,38                  |
| 16ge     | 12a                 |  | 1,21 (4)                   | 370,24                  |
| 16gf     | 12a                 |  | 1,13 (4)                   | 384,14                  |
| 16gg     | 12a                 |   | 1,07 (4)                   | 400,16                  |

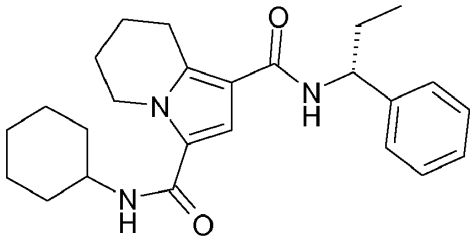
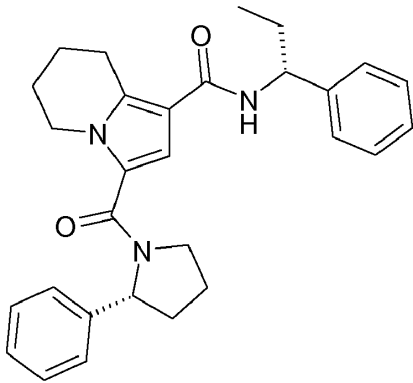
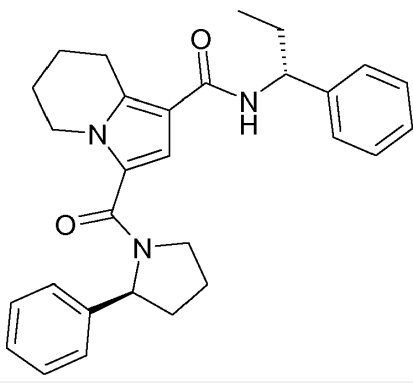
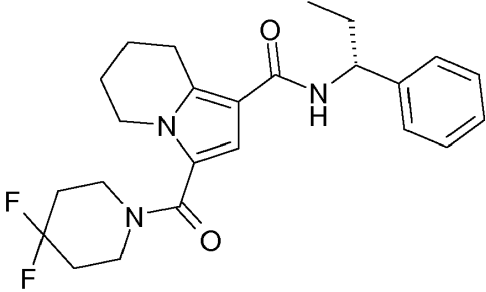
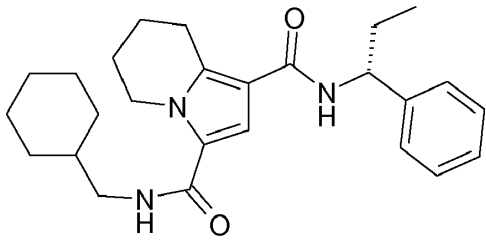
| Comp. n° | Comp. de partida n° | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |         |                            |                         |
| 16gh     | 12a                 |         | 1,03 (4)                   | 386,11                  |
| 16gi     | 12a                 |         | 1,06 (4)                   | 368,12                  |
| 16gj     | 12a                 |         | 1,31 (4)                   | 444,34                  |
| 16gk     | 12a                 |         | 1,24 (4)                   | 396,33                  |
| 16gm     | 12a                 |         | 0,9 (4)                    | 433,18                  |

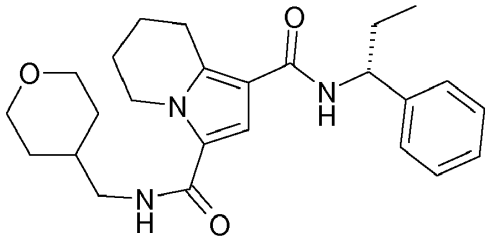
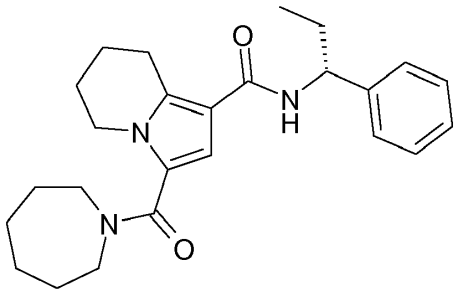
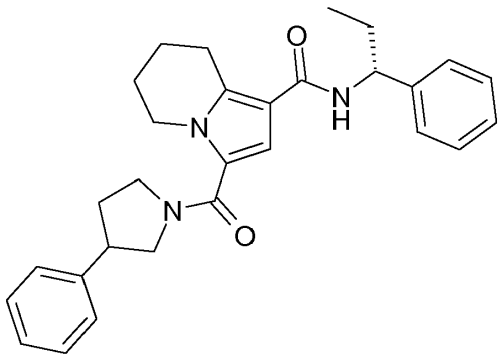
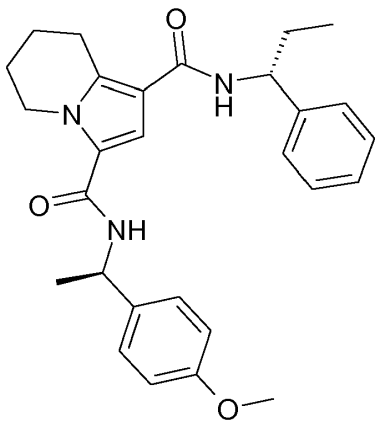
| Comp. nº | Comp. de partida nº | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|--|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |    |                            |                         |
| 16gn     | 12a                 |    | 1,11 (4)                   | 384,16                  |
| 16gp     | 12a                 |   | 1,3 (4)                    | 444,22                  |
| 16lt     | 12b                 |  | 1,34 (4)                   | 448,35                  |
| 16mb     | 12b                 |  | 1,24 (4)                   | 444,23                  |
| 16mf     | 12b                 |  | 4,43 (5)                   | 380,35                  |



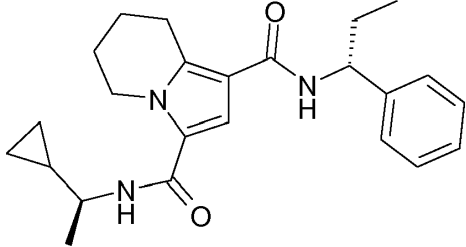
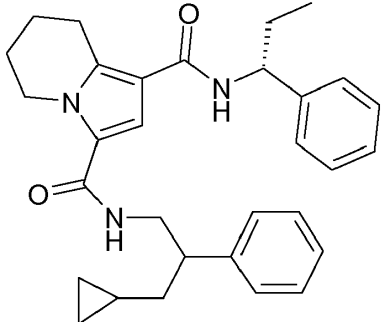
ES 2 623 167 T3

| Comp. n° | Comp. de partida n° | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |    |                            |                         |
| 16mg     | 12b                 |    | 1,22 (4)                   | 410,33                  |
| 16mh     | 12b                 |   | 1,21 (4)                   | 398,32                  |
| 16mi     | 12b                 |  | 1,29 (4)                   | 394,33                  |
| 16mk     | 12b                 |  | 1,24 (4)                   | 398,23                  |
| 16ml     | 12b                 |   | 1,35 (4)                   | 408,29                  |

| Comp. n° | Comp. de partida n° | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |    |                            |                         |
| 16mm     | 12b                 |   | 1,34 (4)                   | 456,39                  |
| 16mn     | 12b                 |  | 1,22 (4)                   | 456,25                  |
| 16mo     | 12b                 |  | 1,17 (4)                   | 430,23                  |
| 16mp     | 12b                 |  | 1,25 (4)                   | 422,27                  |
| 16mq     | 12b                 |   | 1,1 (4)                    | 424,25                  |

| Comp. nº | Comp. de partida nº | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |    |                            |                         |
| 16mr     | 12b                 |    | 1,19 (4)                   | 408,25                  |
| 16ms     | 12b                 |  | 4,75 (5)                   | 456,45                  |
| 16mt     | 12b                 |  | 1,21 (4)                   | 460,16                  |
| 16mu     | 12b                 |   | 1,32 (4)                   | 448,29                  |

| Comp. n° | Comp. de partida n° | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
|          |                     |         |                            |                         |
| 16mv     | 12b                 |         | 1,24 (4)                   | 456,22                  |
| 16mw     | 12b                 |         | 1,28 (4)                   | 394,36                  |
| 16mx     | 12b                 |         | 1,3 (4)                    | 448,36                  |
| 16my     | 12b                 |         | 4,74 (5)                   | 408,43                  |

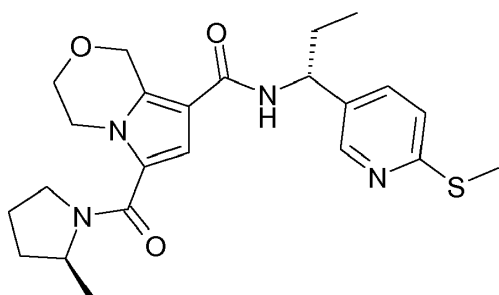
| Comp. nº | Comp. de partida nº | Fórmula   | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------|---|----------------------------|-------------------------|
| 16mz     | 12b                 |  | 4,59 (5)                   | 394,39                  |
| 16na     | 12b                 |  | 1,39 (4)                   | 484,43                  |

| Comp. nº | Nombre químico   |
|----------|--|
| 16cx     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                           |
| 16eh     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-(morfolino-4-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico                             |
| 16ei     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico        |
| 16ej     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico               |
| 16ek     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-3-metoxi-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico              |
| 16gd     | 6-[Metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida] 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |
| 16ge     | 6-Isopropilamida 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                             |
| 16gf     | 6-Isobutilamida 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                              |
| 16gg     | 6-[(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida] 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico            |
| 16gh     | 6-[(2-Metoxi-etil)-amida] 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                    |
| 16gi     | 6-Ciclopropilamida 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                           |
| 16gj     | 6-(S)-Indan-1-ilamida 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico                        |
| 16gk     | 6-[(2-Ciclopropil-etil)-amida] 8-(((R)-1-fenil-propil)-amida) de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico               |
| 16gm     | 8-(((R)-1-Fenil-propil)-amida) 6-[(2-piridin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-  |

ES 2 623 167 T3

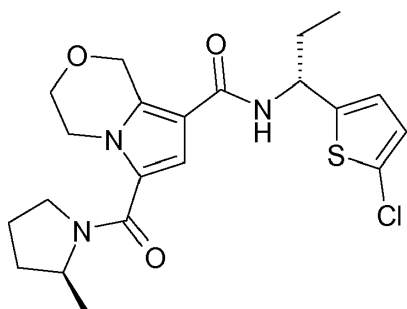
| Comp. nº | Nombre químico  |
|----------|---|
|          | c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico  |
| 16gn     | 6-Dietilamida 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico              |
| 16gp     | 6-(R)-Indan-1-ilamida 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico      |
| 16lt     | 3-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16mb     | 3-[(S)-1-Fenilpropil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico             |
| 16mf     | 3-Ciclopropilmetil-amida 1-[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico                 |
| 16mg     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((R)-3-metoxi-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico         |
| 16mh     | 1-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico 3-[(2-metoxi-etil)-metil-amida]          |
| 16mi     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(piperidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico                       |
| 16mk     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((S)-3-fluoro-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico         |
| 16ml     | 3-Ciclohexilamida 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico                        |
| 16mm     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((R)-2-fenil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico          |
| 16mn     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((S)-2-fenil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico          |
| 16mo     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4,4-difluoro-piperidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico          |
| 16mp     | 3-Ciclohexilmetil-amida 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico                  |
| 16mq     | 1-[(R)-1-Fenil-propil)-amida] 3-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida] de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16mr     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(azepano-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico                          |
| 16ms     | ((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-fenil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1-carboxílico              |
| 16mt     | 3-[(R)-1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16mu     | 3-[(4-Fluoro-bencil)-metil-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico        |
| 16mv     | 3-[(R)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico   |
| 16mw     | 3-[(R)-1-Ciclopropil-etil)-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico        |
| 16mx     | 3-[(2-(4-Fluoro-fenil)-etil)-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico      |
| 16my     | 3-Ciclopentilmetil-amida 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico                 |
| 16mz     | 3-[(S)-1-ciclopropil-etil)-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico        |
| 16na     | 3-[(3-Ciclopropil-2-fenil-propil)-amida] 1-[(R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico |

[(R)-1-(6-Metilsulfanil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16ra)



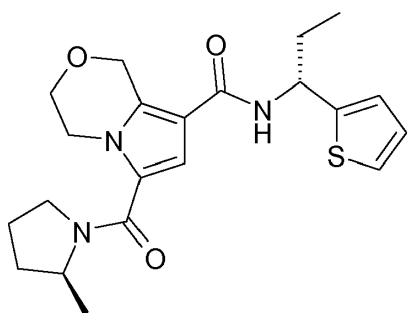
5 Una mezcla de [(R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16a) (50 mg, 0,105 mmol) y metilmercapturo sódico (9 mg, 0,126 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se calentó a 120°C durante 7 h. Después de la adición de una  
10 segunda porción de metilmercapturo sódico (9 mg) la mezcla se calentó durante 8 h adicionales a 120°C. Después de la adición de 5 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar [(R)-1-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (25 mg, 54%). LC/MS (método 4): Rt = 1,18 min; m/z = 443,23 (M+H<sup>+</sup>).

[(R)-1-(5-Cloro-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16rb)



15 Una mezcla de [(R)-1-(5-bromo-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16bg) (50 mg, 0,104 mmol) y cloruro de cobre(I) (21 mg, 0,208 mmol) en dimetilsulfóxido (0,7 ml) se calentó a 130°C durante 90 min en un reactor de microondas. La mezcla de  
20 reacción en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar [(R)-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (25 mg, 55%). LC/MS: Rt = 1,28 min (método 2); m/z = 436,03 (M+H<sup>+</sup>).

((R)-1-Tiofen-2-il-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrollo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16rc)



5 Durante la síntesis del comp. n° 16rb, se obtuvieron como producto secundario 8 mg (18%) de ((R)-1-tiofen-2-il-propil)-amida) de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrollo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 2): Rt = 1,21 min; m/z = 402,1 (M+H<sup>+</sup>).

10 Los compuestos ejemplares de la fórmula I de la Tabla 12 se obtuvieron análogamente a la síntesis del comp. n° 16rb. En algunos casos, eran necesarios temperaturas superiores y tiempos de reacción más prolongados (indicados en la Tabla).

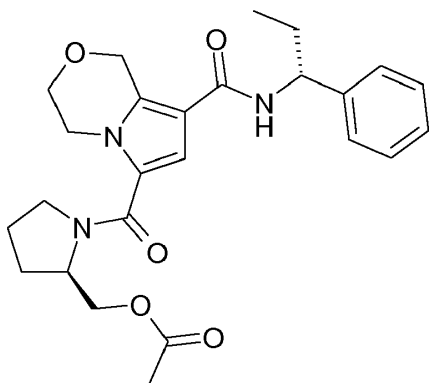
Tabla 12

| Comp. n° | Comp. de partida (n°)        | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|------------------------------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 16rd     | 16bg + CuCN                  |         | 1,21 (2)                   | 427,11                  |
| 16re     | 16c + CuCN (160-170°C, 12 h) |         | 1,93 (3)                   | 489,35                  |
| 16rf     | 16co + CuCN (160°C, 2 h)     |         | 1,82 (3)                   | 456,31                  |



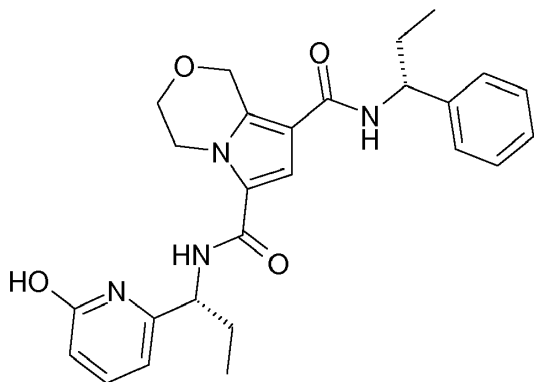
| Comp. n° | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16rd     | [(R)-1-(5-Ciano-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico            |
| 16re     | [(R)-1-(3-Ciano-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico |
| 16rf     | [(R)-1-(5-Cloro-6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico   |

Éster (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-ilmetílico de ácido acético (comp. n° 16rg)



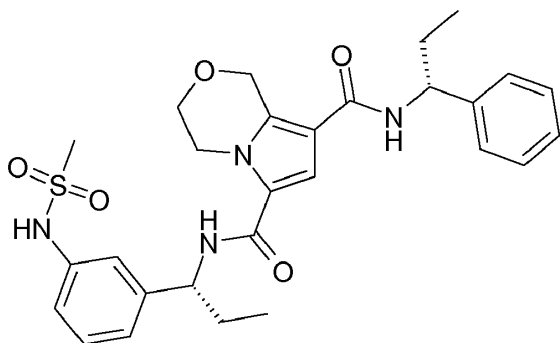
- 5 Una mezcla de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. n° 16ei) (0,213 mmol), trietilamina (31 mg, 0,31 mmol), cloruro de acetilo (24 mg, 0,31 mmol) y 4-dimetilamino-piridina (alrededor de 1 mg) en diclorometano seco se agitó durante la noche. Después de la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso, la extracción (3 veces con diclorometano) y el secado de las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar
- 10 éster (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-ilmetílico de ácido acético (54 mg, 55%). LC/MS (método 4): Rt = 1,23 min; m/z = 454,31 (M+H<sup>+</sup>).

6-[[[(R)-1-(6-Hidroxi-piridin-2-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16rh)



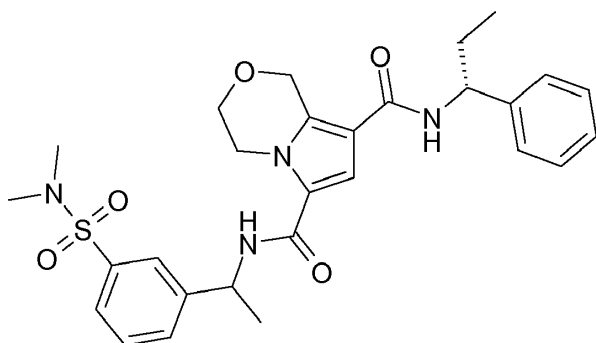
- 15 Una solución de 6-[[[(R)-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16ic) (50 mg, 0,105 mmol) y yodotrimetilsilano (32 mg, 0,157 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 80°C. Después de la terminación de la reacción los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar
- 20 6-[[[(R)-1-(6-hidroxi-piridin-2-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (24 mg, 49%). LC/MS (método 2): Rt = 1,02 min; m/z = 463,4 (M+H<sup>+</sup>).

6-[[*(R)*-1-(3-Metanosulfonilamino-fenil)-propil]-amida} 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16ri)



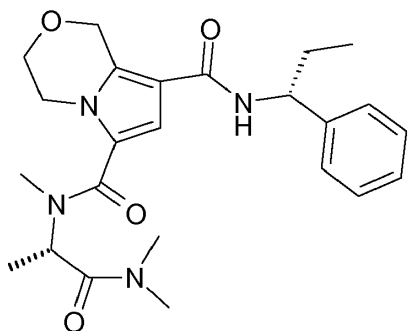
5 Una solución de 6-[[*(R)*-1-(3-amino-fenil)-propil]-amida} 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (obtenida a partir del comp. n° 11 a y 3-((*R*)-1-amino-propil)-fenilamina análogamente al comp. n° 16e) (50 mg, 0,105 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (15 mg, 0,13 mmol) se agitó en piridina (1,5 ml) a 25°C durante 1 h. Después de la evaporación de todos los disolventes el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 13 mg (22%) de 6-[[*(R)*-1-(3-metanosulfonilamino-fenil)-propil]-amida} 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,23 min; m/z = 539,41 (M+H<sup>+</sup>).

6-[[1-(3-Dimetilsulfamoil-fenil)-etil]-amida} 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16rj)



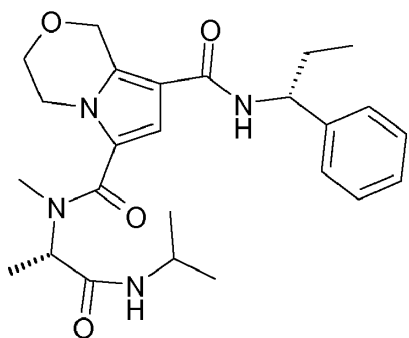
15 Una solución de 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] 6-[[1-(3-sulfamoil-fenil)-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16ip) (50 mg, 0,100 mmol), yodometano (21 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (27 mg, 0,2 mmol) se agitó en acetonitrilo a 50°C durante la noche. Después de la evaporación de todos los disolventes el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 11 mg (21%) de 6-[[1-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-etil]-amida} 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,25 min; m/z = 539,41 (M+H<sup>+</sup>).

6-[[*(S)*-1-Dimetilcarbamoil-etil]-metil-amida] 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 16rk)



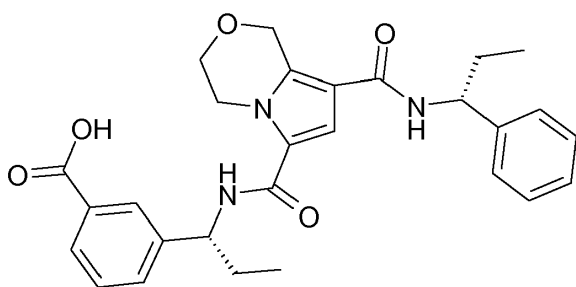
5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,133 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (26 mg, 0,133 mmol) a una solución de ácido (*S*)-2-{metil-[8-((*R*)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico (sintetizado a partir del comp. nº 16l mediante saponificación con hidróxido sódico/agua/metanol análogamente a la síntesis del comp. nº 7c) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla se agitó durante 45 min a 25°C, a continuación se añadió dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (0,078 ml, 0,157 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 42 mg (79%) de 6-[[*(S)*-1-dimetilcarbamoil-etil]-metil-amida] 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico. LC/MS (método 4): Rt = 1,13 min; m/z = 441,21 (M+H<sup>+</sup>).

6-[[*(S)*-1-Isopropilcarbamoil-etil]-metil-amida] 8-[[*(R)*-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 16rl)



15 El compuesto se obtuvo a partir del comp. nº 16l como compuesto de partida e isopropilamina análogamente a la síntesis del comp. nº 16rk. LC/MS (método 4): Rt = 1,18 min; m/z = 455,22 (M+H)<sup>+</sup>.

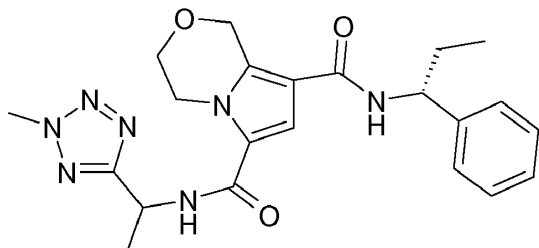
Ácido 3-((*R*)-1-[[8-((*R*)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-propil)-benzoico (comp. nº 16rm)



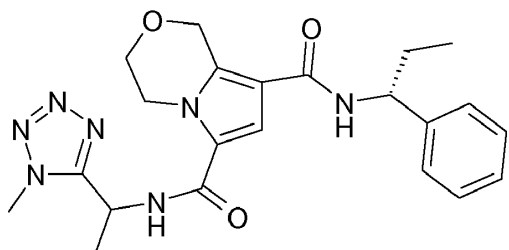
20 Una solución de éster metílico de ácido 3-((*R*)-1-[[8-((*R*)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino)-propil)-benzoico (sintetizado a partir del comp. nº 11a y éster metílico de ácido 3-((*R*)-1-amino-propil)-benzoico) en metanol (0,5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 N (0,5 ml) se agitó a reflujo durante 1 h, los disolventes se evaporaron, se añadió agua y la solución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso en exceso.

El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 41 mg (73%) de ácido 3-((R)-1-[[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-propil)-benzoico.  
LC/MS (método 2): Rt = 1,1 min; m/z = 490,4 (M+H<sup>+</sup>).

- 5 6-[[1-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16rn)



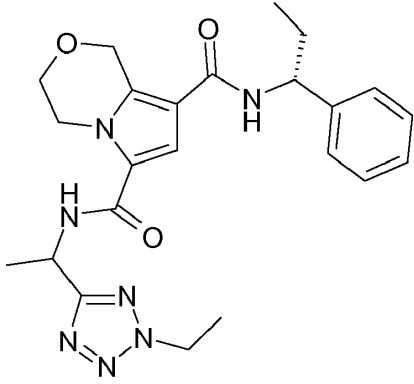
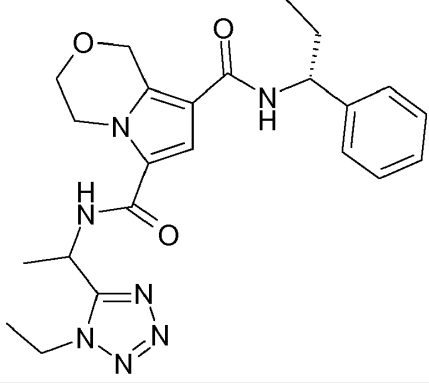
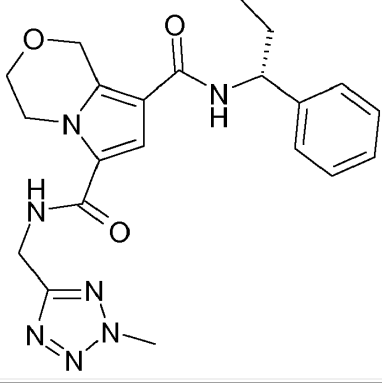
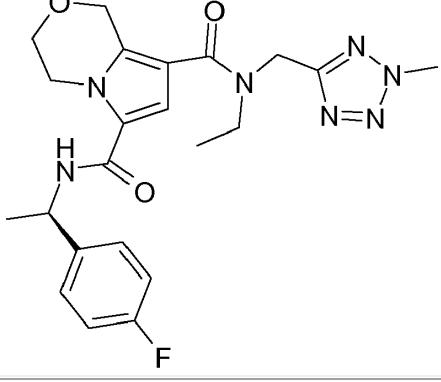
y 6-[[1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16ro)



- 10 Una mezcla de 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] 6-[[1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (sintetizada a partir del comp. n° 11a y 1-(1H-tetrazol-5-il)-etilamina análogamente al comp. n° 16e) (152 mg, 0,360 mmol), yodometano (77 mg, 0,54 mmol) y carbonato potásico (149 mg, 1,08 mmol) se agitó en acetonitrilo a 50°C durante la noche. Después de la filtración a través de un cartucho corto el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar
- 15 15 mg (10%) de 6-[[1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] 8-[[((R)-1-fenil-propil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (LC/MS (método 4): Rt = 1,16 min; m/z = 438,24 (M+H<sup>+</sup>)) y 17 mg (11%) de 6-[[1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] 8-[[((R)-1-fenilpropil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico (LC/MS (método 4): Rt = 1,14 min; m/z = 438,23 (M+H<sup>+</sup>)).
- 20 Los compuestos ejemplares de la fórmula I de la Tabla 13 se obtuvieron análogamente a la síntesis de los comp. n° 16rn/16ro.

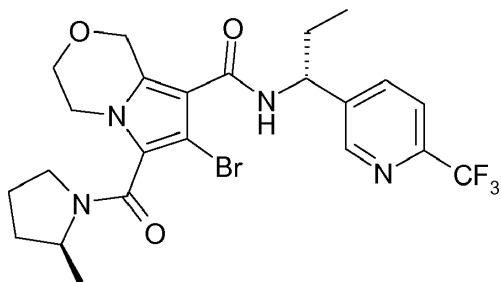
Tabla 13

| Comp. n° | Comp. de partida n°                                   | Fórmula | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|---|---------|----------------------------|-------------------------|
| 16rp     | 11a + etil-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina + yodometano |         | 1,07 (2)                   | 452,24                  |
| 16rq     | 11a+1-(1H-tetrazol-5-il)-etilamina                    |         | 1,08 (2)                   | 452,26                  |

| Comp. n° | Comp. de partida n°                                  | Fórmula  | Rt [min] (método de LC/MS) | m/z (M+H <sup>+</sup> ) |
|----------|--|--|----------------------------|-------------------------|
|          | + yodoetano  |    |                            |                         |
| 16rr     | 11a+1-(1H-tetrazol-5-il)-etilamina + yodoetano       |   | 1,06 (2)                   | 452,28                  |
| 16rs     | 11a + C-(1H-tetrazol-5-il)-metilamina + yodometano   |  | 1,01 (2)                   | 424,26                  |
| 16rt     | 7o + etil-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina + yodometano |  | 1,16 (4)                   | 456,15                  |

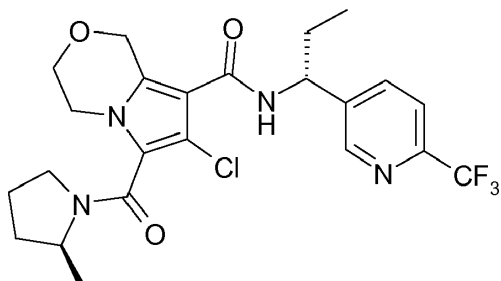
| Comp. nº | Nombre químico  |
|----------|---|
| 16rp     | 6-[etil-(2-Metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico          |
| 16rq     | 6-[[1-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico            |
| 16rr     | 6-[[1-(1-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico            |
| 16rs     | 6-[(2-Metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amida] 8-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico               |
| 16rt     | 8-[Etil-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amida] 6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico |

[(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 7-Bromo-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16ru)



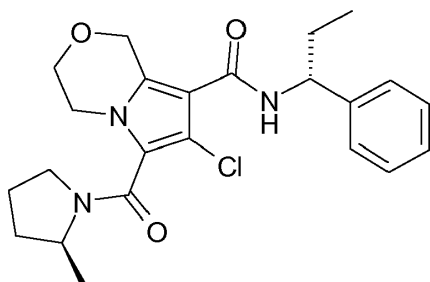
- 5 Se añadió N-bromosuccinimida (76 mg, 0,43 mmol) a una solución de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16e) (200 mg, 0,43 mmol) en cloroformo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a 25°C. A continuación, se añadió diclorometano en exceso y la mezcla se lavó consecutivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 200 mg (86%) de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 7-bromo-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 3): Rt = 1,81 min; m/z = 543,1 (M+H<sup>+</sup>).
- 10

[(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 7-cloro-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16rv)



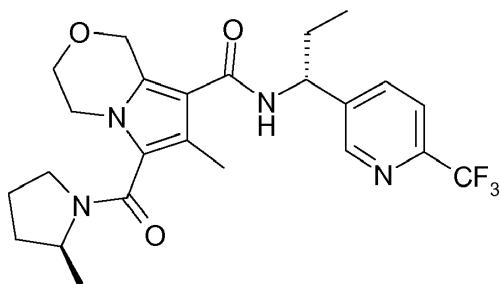
- 15 El compuesto se preparó a partir de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16e) y N-cloro-succinimida análogamente a la síntesis del comp. nº 16ru. LC/MS (método 3): Rt = 1,94 min; m/z = 499,23 (M+H<sup>+</sup>).

((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-cloro-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16rw)



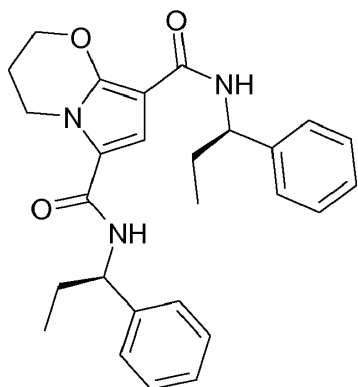
5 El compuesto se preparó a partir de ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16a) y N-cloro-succinimida análogamente a la síntesis del comp. nº 16ru. LC/MS (método 3): Rt = 1,86 min; m/z = 430,22 (M+H<sup>+</sup>).

[(R)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 7-metil-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16rx)



10 Una solución de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 7-bromo-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico (comp. nº 16ru) (55 mg, 0,101 mmol), tetrametilestannano (101 mg, 0,57 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (6 mg, 5 µmol) en dimetilformamida (2 ml) se calentó a 110°C bajo irradiación de microondas durante 1 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar 45 mg (92%) de [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 7-metil-6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico. LC/MS (método 3): Rt = 1,85 min; m/z = 479,32 (M+H<sup>+</sup>).

Bis-[(R)-1-fenil-propil]-amida de ácido 3,4-dihidro-2H-pirrol[2,1-b][1,3]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. nº 16ry)



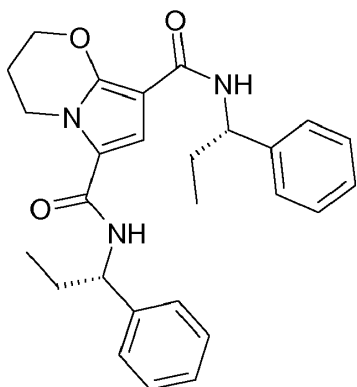
20 Una solución de éster dietílico de ácido 5-cloro-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (500 mg, 2,035 mmol; preparado según el procedimiento descrito en el documento US 2004/0209886) en acetona seca (6 ml) se trató con (3-bromopropoxi)terc-butildimetilsilano (1,063 g, 0,973 ml, 4,070 mmol) y carbonato de cesio (663 mg, 2,035 mmol) y se agitó durante 2,5 h a 65°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se dispersó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. Parte del

éster dietílico de ácido 1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-cloro-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico en bruto obtenido (110 mg, 0,263 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de agua e isopropanol (2 ml), se añadió hidróxido sódico (11,6 mg, 0,289 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 0,1 M y la solución se lavó con una mezcla 3:1 de diclorometano e isopropanol antes de criodesecarse. El sólido blanco resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El ácido 1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-cloro-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico en bruto obtenido (50,0 mg, 0,138 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml) y, secuencialmente, se añadieron 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (39,5 mg, 0,290 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (55,6 mg, 0,290 mmol) y, después de 10 min, (R)-1-fenil-propilamina (39,2 mg, 0,290 mmol). Después de agitar durante 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío para dar bis-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-cloro-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico como un sólido blanco. La bis-amida en bruto se trató con solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml), se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se evaporó y se criodesecó de agua (10 ml).

Una mezcla de la bis-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5-cloro-1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico en bruto obtenida (31,0 mg, 0,064 mmol) y carbonato de cesio (21,0 mg, 0,064 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante un período de 5,5 h hasta que se consumía toda la materia prima. La mezcla resultante se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en fase inversa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se criodesecaron de agua (10 ml). Se aislaron 2,5 mg de bis-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-2H-pirrolo[2,1-b][1,3]oxacino-6,8-dicarboxílico como un polvo blanco. LC/MS (método 4): Rt = 1,30 min; m/z = 446,24 (M+H<sup>+</sup>).

Bis-[[[(S)-1-fenil-propil]-amida] 3,4-dihidro-2H-pirrolo[2,1-b][1,3]oxacino-6,8-dicarboxílico (comp. n° 16rz)



Se prepararon 6,0 mg de bis-[[[(S)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-2H-pirrolo[2,1-b][1,3]oxacino-6,8-dicarboxílico análogamente a la preparación de bis-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-2H-pirrolo[2,1-b][1,3]oxacino-6,8-dicarboxílico, partiendo de éster dietílico de ácido 5-bromo-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (354 mg, 1,22 mmol; preparado según el procedimiento descrito en el documento US 2004/0209886) y (S)-1-fenil-propilamina (284 mg, 2,10 mmol). LC/MS (método 4): Rt = 1,31 min; m/z = 446,24 (M+H<sup>+</sup>).

Determinación de la actividad del canal TASK-1 en ovocitos de *Xenopus*

Se expresaron canales TASK-1 humanos en ovocitos de *Xenopus*. Con este propósito, se aislaron ovocitos de *Xenopus laevis* y se desfolicularon. Posteriormente, ARN que codifica TASK-1 sintetizado in vitro se inyectó en los ovocitos. Después de dos días de expresión de proteína de TASK-1, las corrientes de TASK-1 se midieron mediante pinzamiento de voltaje de dos microelectrodos. Los datos se adquirieron y se analizaron usando un amplificador TEC-10cx (NPI Electronic, Tamm, Alemania) conectado a una interfaz ITC-16 (Instrutech Corp., Long Island, EE. UU. de A.) y el software Pulse (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Los ovocitos se pinzaron hasta -90 mV y las corrientes mediadas por TASK-1 se midieron impulsos de voltaje de 500 ms hasta 40 mV. Los ovocitos se superfundieron continuamente con tampón ND96 que contenía cloruro sódico 96 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1,8 mM, cloruro magnésico 1 mM, ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperacino-1-etanosulfónico 5 mM (HEPES; pH ajustado hasta 7,4 con hidróxido sódico). Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Los compuestos de prueba se añadieron consecutivamente a la solución del baño en concentraciones crecientes. Los efectos de los compuestos se calcularon como el porcentaje de inhibición de la corriente de control de TASK-1 antes de la adición de los compuestos. Los valores de IC<sub>50</sub> se obtuvieron al ajustar los datos a la ecuación general de dosis-respuesta.



En las Tablas 14 y 15, se muestran las actividades determinadas en este ensayo con compuestos de la fórmula I a partir de los ejemplos anteriores (valores de IC<sub>50</sub> en µM para la inhibición de TASK-1 en la Tabla 14; inhibiciones de TASK-1 en porcentaje con una concentración de compuesto de 5 µM en la Tabla 15).

Tabla 14

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [µM] para la inhibición de TASK-1 | Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [µM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|--------------|---|
| 16a          | 0,069   | 16bh         | 0,92  |
| 16aa         | 2,4   | 16bi         | 0,15  |
| 16ab         | 2,6   | 16bj         | 4,1   |
| 16ae         | 0,67  | 16bl         | 0,82  |
| 16ah         | 3,2   | 16bm         | 0,093   |
| 16ai         | 1,4   | 16bo         | 0,16  |
| 16aj         | 0,55  | 16br         | 0,88  |
| 16ak         | 1,3   | 16bu         | 0,21  |
| 16am         | 0,92  | 16bv         | 0,14  |
| 16ap         | 0,076   | 16bw         | 1,2   |
| 16aq         | 0,46  | 16bx         | 0,48  |
| 16ar         | 0,44  | 16by         | 0,80  |
| 16at         | 0,40  | 16bz         | 0,20  |
| 16au         | 0,34  | 16c          | 0,013   |
| 16av         | 0,47  | 16ca         | 0,34  |
| 16aw         | 0,28  | 16cb         | 0,14  |
| 16ax         | 0,35  | 16cc         | 0,065   |
| 16ay         | 0,91  | 16ce         | 0,28  |
| 16az         | 0,12  | 16cf         | 0,021   |
| 16b          | 0,061   | 16cg         | 0,015   |
| 16ba         | 0,14  | 16ch         | 0,073   |
| 16bb         | 0,79  | 16ci         | 0,03  |
| 16bc         | 0,55  | 16ck         | 0,83  |
| 16bf         | 0,74  | 16cl         | 0,05  |
| 16bg         | 0,28  | 16cn         | 0,10  |

ES 2 623 167 T3

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16co         | 0,14  |
| 16cp         | 0,97  |
| 16cq         | 0,30  |
| 16cs         | 0,29  |
| 16ct         | 0,21  |
| 16cu         | 9,0   |
| 16cv         | 0,90  |
| 16cw         | 2,4   |
| 16cx         | 0,074   |
| 16cy         | 0,21  |
| 16cz         | 0,31  |
| 16d          | 0,24  |
| 16da         | 0,44  |
| 16db         | 0,09  |
| 16de         | 0,049   |
| 16df         | 1,91  |
| 16dg         | 0,30  |
| 16dh         | 0,29  |
| 16di         | 1,2   |
| 16dj         | 1,9   |
| 16dk         | 0,16  |
| 16dl         | 0,062   |
| 16dm         | 0,125   |
| 16dn         | 0,050   |
| 16do         | 0,19  |
| 16dq         | 0,22  |
| 16dt         | 1,0   |
| 16du         | 0,22  |

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16dv         | 0,19  |
| 16dw         | 0,048   |
| 16dx         | 1,2   |
| 16dy         | 1,5   |
| 16dz         | 0,22  |
| 16e          | 0,47  |
| 16eb         | 0,25  |
| 16ec         | 0,60  |
| 16ed         | 0,30  |
| 16ee         | 0,35  |
| 16ef         | 0,82  |
| 16eg         | 0,054   |
| 16eh         | 1,7   |
| 16ei         | 5,0   |
| 16ej         | 0,26  |
| 16ek         | 0,56  |
| 16el         | 0,38  |
| 16em         | 0,60  |
| 16en         | 0,18  |
| 16eo         | 0,38  |
| 16ep         | 0,82  |
| 16eq         | 0,48  |
| 16er         | 0,32  |
| 16es         | 1,8   |
| 16et         | 1,3   |
| 16eu         | 0,049   |
| 16ev         | 0,33  |
| 16ew         | 3,7   |

## ES 2 623 167 T3

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16ex         | 0,18  |
| 16ey         | 4,7   |
| 16ez         | 0,50  |
| 16f          | 0,068   |
| 16fb         | 0,13  |
| 16fc         | 0,025   |
| 16fd         | 0,73  |
| 16fe         | 0,15  |
| 16ff         | 0,54  |
| 16fg         | 1,3   |
| 16fh         | 5,2   |
| 16fi         | 0,13  |
| 16fk         | 0,29  |
| 16fl         | 0,24  |
| 16fm         | 0,21  |
| 16fn         | 0,16  |
| 16fo         | 0,23  |
| 16fp         | 1,9   |
| 16fq         | 1,1   |
| 16fr         | 1,3   |
| 16fs         | 0,67  |
| 16ft         | 3,6   |
| 16fu         | 0,24  |
| 16fv         | 0,92  |
| 16fw         | 0,42  |
| 16fz         | 5,1   |
| 16g          | 0,29  |
| 16gb         | 0,45  |

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16gc         | 0,10  |
| 16gd         | 5,4   |
| 16ge         | 0,69  |
| 16gf         | 0,34  |
| 16gg         | 0,23  |
| 16gh         | 2,2   |
| 16gi         | 1,3   |
| 16gj         | 0,048   |
| 16gk         | 0,036   |
| 16gl         | 0,042   |
| 16gm         | 0,49  |
| 16gn         | 0,25  |
| 16go         | 0,90  |
| 16gp         | 0,57  |
| 16gq         | 0,49  |
| 16gr         | 0,31  |
| 16gs         | 0,25  |
| 16gt         | 0,31  |
| 16gu         | 0,64  |
| 16gv         | 1,31  |
| 16gw         | 0,78  |
| 16gx         | 0,43  |
| 16gy         | 0,32  |
| 16gz         | 2,2   |
| 16h          | 0,24  |
| 16ha         | 0,35  |
| 16hb         | 0,013   |
| 16hc         | 0,18  |

ES 2 623 167 T3

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16hd         | 0,56  |
| 16he         | 0,49  |
| 16hf         | 0,38  |
| 16hg         | 0,60  |
| 16hh         | 1,0   |
| 16hi         | 1,1   |
| 16hj         | 0,53  |
| 16hk         | 1,4   |
| 16hl         | 0,17  |
| 16hm         | 0,66  |
| 16hn         | 0,69  |
| 16ho         | 0,73  |
| 16hp         | 0,56  |
| 16hq         | 0,32  |
| 16hr         | 0,19  |
| 16hs         | 0,10  |
| 16ht         | 0,07  |
| 16hu         | 0,62  |
| 16hv         | 0,76  |
| 16hw         | 0,36  |
| 16hx         | 0,057   |
| 16hy         | 0,041   |
| 16hz         | 0,13  |
| 16i          | 0,16  |
| 16ia         | 1,12  |
| 16ib         | 1,0   |
| 16ic         | 0,04  |
| 16id         | 0,53  |

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16ie         | 0,26  |
| 16if         | 1,1   |
| 16ig         | 0,24  |
| 16ih         | 0,20  |
| 16ii         | 0,65  |
| 16ij         | 0,17  |
| 16ik         | 0,71  |
| 16il         | 0,17  |
| 16im         | 0,14  |
| 16in         | 0,37  |
| 16io         | 0,94  |
| 16ip         | 1,8   |
| 16iq         | 0,33  |
| 16ir         | 0,35  |
| 16is         | 1,7   |
| 16it         | 0,13  |
| 16iu         | 0,12  |
| 16iv         | 0,12  |
| 16iw         | 0,62  |
| 16ix         | 0,36  |
| 16iy         | 0,27  |
| 16iz         | 1,9   |
| 16j          | 0,20  |
| 16ja         | 0,10  |
| 16jc         | 2,7   |
| 16jd         | 2,5   |
| 16jh         | 0,78  |
| 16ji         | 1,9   |

## ES 2 623 167 T3

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 | Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|--------------|---|
| 16jj         | 4,4   | 16km         | 0,39  |
| 16jk         | 0,62  | 16kn         | 0,13  |
| 16jl         | 3,2   | 16ko         | 0,31  |
| 16jm         | 1,5   | 16kp         | 0,28  |
| 16jn         | 1,0   | 16kq         | 0,046   |
| 16jo         | 0,25  | 16kr         | 0,47  |
| 16jp         | 0,22  | 16ks         | 0,037   |
| 16jq         | 0,067   | 16kt         | 0,027   |
| 16jr         | 0,47  | 16ku         | 0,087   |
| 16js         | 0,54  | 16kv         | 0,32  |
| 16jt         | 0,15  | 16kw         | 0,095   |
| 16ju         | 0,94  | 16kx         | 0,10  |
| 16jv         | 0,21  | 16ky         | 0,033   |
| 16jw         | 2,86  | 16kz         | 0,27  |
| 16jx         | 0,22  | 16l          | 0,17  |
| 16jy         | 0,18  | 16la         | 0,15  |
| 16jz         | 0,30  | 16lb         | 0,065   |
| 16k          | 0,18  | 16ld         | 0,08  |
| 16ka         | 0,46  | 16le         | 0,47  |
| 16kb         | 0,62  | 16lf         | 0,11  |
| 16kc         | 1,8   | 16lg         | 0,046   |
| 16kd         | 0,14  | 16lh         | 0,19  |
| 16ke         | 0,22  | 16li         | 0,90  |
| 16kh         | 0,99  | 16lj         | 0,20  |
| 16ki         | 0,20  | 16lk         | 0,31  |
| 16kj         | 0,27  | 16lm         | 0,27  |
| 16kk         | 0,13  | 16ln         | 0,14  |
| 16kl         | 0,21  | 16.lo        | 0,42  |

ES 2 623 167 T3

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16lp         | 0,55  |
| 16lq         | 0,70  |
| 16lr         | 0,36  |
| 16ls         | 0,47  |
| 16lt         | 0,058   |
| 16lu         | 0,45  |
| 16lv         | 2,1   |
| 16lw         | 0,60  |
| 16lx         | 0,20  |
| 16ly         | 0,092   |
| 16m          | 0,093   |
| 16m          | 1,6   |
| 16ma         | 0,051   |
| 16mb         | 0,013   |
| 16mc         | 0,62  |
| 16md         | 0,080   |
| 16me         | 0,34  |
| 16mf         | 0,26  |
| 16mg         | 0,84  |
| 16mh         | 0,16  |
| 16mi         | 0,59  |
| 16mk         | 0,55  |
| 16ml         | 0,13  |
| 16mm         | 0,12  |
| 16mo         | 1,9   |
| 16mp         | 0,093   |
| 16mq         | 0,31  |
| 16mr         | 0,20  |

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16ms         | 0,55  |
| 16mt         | 0,32  |
| 16mu         | 0,075   |
| 16mv         | 0,048   |
| 16mw         | 0,074   |
| 16mx         | 0,097   |
| 16my         | 0,12  |
| 16mz         | 0,042   |
| 16n          | 0,14  |
| 16na         | 1,7   |
| 16nb         | 0,46  |
| 16nc         | 2,0   |
| 16nd         | 0,21  |
| 16nf         | 0,11  |
| 16nh         | 0,09  |
| 16ni         | 0,29  |
| 16nj         | 2,0   |
| 16nn         | 0,27  |
| 16no         | 0,17  |
| 16np         | 0,17  |
| 16nq         | 0,48  |
| 16nr         | 0,31  |
| 16ns         | 3,1   |
| 16nt         | 0,67  |
| 16nu         | 0,15  |
| 16nv         | 0,17  |
| 16nw         | 0,2   |
| 16nx         | 0,37  |

## ES 2 623 167 T3

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16ny         | 2,8   |
| 16nz         | 2,2   |
| 16o          | 0,41  |
| 16p          | 0,38  |
| 16pa         | 1,5   |
| 16pb         | 0,52  |
| 16pf         | 0,099   |
| 16pg         | 0,19  |
| 16ph         | 0,65  |
| 16pi         | 0,85  |
| 16pj         | 1,1   |
| 16pk         | 0,19  |
| 16pl         | 0,43  |
| 16pq         | 0,65  |
| 16q          | 0,064   |
| 16r          | 1,9   |
| 16rb         | 0,23  |
| 16rc         | 0,15  |
| 16rd         | 0,45  |
| 16rf         | 1,0   |
| 16rg         | 0,11  |
| 16rh         | 0,24  |

| Compuesto n° | Valor de IC <sub>50</sub> [μM] para la inhibición de TASK-1 |
|--------------|---|
| 16ri         | 4,3   |
| 16rj         | 1,1   |
| 16rl         | 4,5   |
| 16rm         | 4,9   |
| 16rn         | 0,18  |
| 16ro         | 2,8   |
| 16rp         | 0,45  |
| 16rq         | 0,75  |
| 16rs         | 2,5   |
| 16ru         | 0,82  |
| 16rv         | 0,87  |
| 16rw         | 0,47  |
| 16rx         | 4,7   |
| 16ry         | 0,87  |
| 16s          | 0,25  |
| 16t          | 0,044   |
| 16u          | 0,049   |
| 16v          | 0,11  |
| 16w          | 0,04  |
| 16x          | 0,19  |
| 16y          | 1,0   |
| 16z          | 0,27  |

Tabla 15

| Compuesto n° | Inhibición de TASK-1 [%] a 5 $\mu$ M | Compuesto n° | Inhibición de TASK-1 [%] a 5 $\mu$ M |
|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| 16af         | 78                                   | 16je         | 91                                   |
| 16ag         | 84                                   | 16jf         | 36                                   |
| 16an         | 81                                   | 16jg         | 80                                   |
| 16ao         | 83                                   | 16kf         | 90                                   |
| 16as         | 87                                   | 16kg         | 70                                   |
| 16bd         | 47                                   | 16ll         | 86                                   |
| 16be         | 85                                   | 16lz         | 76                                   |
| 16bk         | 53                                   | 16mn         | 92                                   |
| 16bn         | 63                                   | 16ne         | 83                                   |
| 16bp         | 90                                   | 16ng         | 55                                   |
| 16bs         | 80                                   | 16nk         | 62                                   |
| 16bt         | 47                                   | 16nl         | 70                                   |
| 16cj         | 69                                   | 16nm         | 77                                   |
| 16cm         | 85                                   | 16pc         | 53                                   |
| 16dr         | 84                                   | 16pd         | 82                                   |
| 16ds         | 89                                   | 16pe         | 69                                   |
| 16ea         | 72                                   | 16po         | 71                                   |
| 16fj         | 89                                   | 16ra         | 60                                   |
| 16fx         | 90                                   | 16rk         | 70 (a)                               |
| 16fy         | 59                                   | 16rr         | 71                                   |
| 16ga         | 67                                   | 16rt         | 72                                   |

(a) a 10  $\mu$ M

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

- 5 Se probó la prolongación del período refractario y la actividad antiarrítmica de los compuestos sobre la aurícula del cerdo anestesiado según se describe en in Knobloch K. y cols., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2002, 366, 482-487. Aquí, la acción antiarrítmica se refiere a la inhibición de la presencia de episodios de arritmias auriculares que se inducen mediante un extraestímulo (S2) colocado prematuramente en la aurícula izquierda (= vulnerabilidad auricular izquierda). La prolongación del período refractario (refractoriedad) se expresa como el
- 10 incremento en el porcentaje del valor del período refractario 15 min después del final de la administración del compuesto de prueba frente al valor basal antes de la administración. Los valores medios de la prolongación del período refractario se muestran a partir de tres grados (150/min, 200/min y 250/min). Los valores para la inhibición de la vulnerabilidad auricular izquierda (inhibición de episodios de arritmias) en porcentaje se refieren a tres medidas



(tres puntos temporales) antes de la administración del compuesto de prueba frente a al menos tres medidas durante la primera hora después de la administración.

- 5 En la Tabla 16, se muestra la acción de compuestos de la fórmula I de los ejemplos anteriores sobre el período refractario de la aurícula izquierda y su actividad antiarrítmica en el cerdo anestesiado después de la administración intravenosa (i.v.) de la dosis descrita.

Tabla 16

| Compuesto nº | % de Prolongación del período refractario auricular izquierdo | % de Inhibición de la vulnerabilidad auricular izquierda | Dosis      | Modo de administración i.v. |
|--------------|---|--|------------|-----------------------------|
| 16a          | 40  | 91   | 0,3 mg/kg  | infusión a lo largo de 1 h  |
| 16b          | 21  | 91   | 0,3 mg/kg  | inyección en embolada       |
| 16c          | 12  | 65   | 0,03 mg/kg | inyección en embolada       |
| 16d          | 24  | 100  | 0,3 mg/kg  | inyección en embolada       |
| 16e          | 38  | 84   | 0,3 mg/kg  | infusión a lo largo de 1 h  |
| 16f          | 19  | 73   | 1,0 mg/kg  | inyección en embolada       |
| 16g          | 19  | 100  | 0,3 mg/kg  | inyección en embolada       |
| 16h          | 42  | 97   | 0,1 mg/kg  | infusión a lo largo de 1 h  |
| 16o          | 45  | 71   | 0,3 mg/kg  | inyección en embolada       |

#### Efecto sobre la colapsabilidad de las vías respiratorias superiores en el cerdo

- 10 Se investigó la eficacia farmacológica contra apneas obstructivas en cerdos anestesiados con cloralosa-uretano (intervalo de peso de 20 a 35 kg), un modelo en animales grandes para apneas obstructivas. Se aplicó presión negativa generada por un dispositivo de presión negativa con una cánula a las partes superior de la tráquea durante al menos tres respiraciones de modo que las vías respiratorias superiores se expusieran a la presión negativa generada por el dispositivo. Esto provocaba un colapso de las vías respiratorias superiores como en una apnea
- 15 obstructiva en animales de control tratados con vehículo solamente, y en animales del grupo de tratamiento antes de que se administrara el compuesto de prueba (situación de referencia). Se usaron diferentes niveles de presión negativa para provocar un colapso de las vías respiratorias superiores (-50 mbar, -100 mbar y -150 mbar). Estas estimulaciones con presión negativa se repitieron varias veces antes de que se administrara el vehículo o el compuesto de prueba, y a intervalos regulares después de la administración de vehículo o compuesto de prueba. Se juzgó si las vías respiratorias superiores se colapsaban o abrían mediante la medida del flujo de aire y mediante la presión traqueal en la cánula insertada en la tráquea superior. En caso de que las vías respiratorias superiores se colapsaran por la presión negativa, el flujo de aire al dispositivo de presión negativa estaba cerca de cero. Como un segundo parámetro, la presión traqueal se aproximaba a la presión negativa generada por el dispositivo durante el colapso de las vías respiratorias superiores. Los compuestos de prueba se administraron mediante inyección intravenosa en embolada. Después de la administración de un compuesto de prueba eficaz, las vías respiratorias superiores se abrieron durante las estimulaciones con presión negativa, es decir no colapsaban, según se indica por el flujo de aire al dispositivo de presión negativa y el hecho de que la presión traqueal se aproximara ahora a la presión atmosférica en la fase inspiratoria en la que los músculos de las vías respiratorias superiores están activados. En controles tratados con vehículo, se producía el colapso de las vías respiratorias en cada estimulación con presión negativa a -50 mbar, -100 mbar y -150 mbar.
- 20
- 25
- 30

- En la Tabla 17, se muestra el tiempo después de la administración de los compuestos de la fórmula I de los ejemplos anteriores durante el cual no se producía colapso de las vías respiratorias superiores (tiempo de inhibición de la colapsabilidad) a una presión negativa de -150 mbar. Los datos mostraban la eficacia de los compuestos para inhibir la colapsabilidad.
- 35

Tabla 17

| Compuesto nº | Tiempo de inhibición de la colapsabilidad (a -150 mbar) | Dosis     | Número de animales |
|--------------|---|-----------|--------------------|
| 16i          | durante 90 min  | 10 µg/kg  | 2                  |
| 16j          | durante 120 min   | 100 µg/kg | 2                  |
| 16k          | durante >240 min  | 100 µg/kg | 2                  |
| 16l          | durante >120 min  | 100 µg/kg | 2                  |
| 16n          | durante 120 min   | 100 µg/kg | 2                  |

## Determinación del efecto sobre el canal hERG en células CHO

- 5 Una inhibición del canal de potasio hERG (gen relacionado con éter a gogó humano) no se desea debido a que puede conducir a arritmias peligrosas. El efecto de los compuestos de la fórmula I sobre el canal hERG cardíaco humano clonado se evaluó en un modelo in vitro usando la técnica del pinzamiento zonal de células enteras. Células CHO (ovario de hámster chino) que expresan establemente hERG, las corrientes de  $I_{Kr}$  subyacentes de canales de potasio, se hicieron crecer en medio F-12 de HAM complementado con 10% de suero bovino fetal, 1 x penicilina/estreptomicina y 500 µg/ml de G418 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE. UU. de A.) en una atmósfera de 95% de aire y 5% de dióxido de carbono. Las células usadas para el pinzamiento zonal se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio o plástico de 12 a 36 horas antes del uso. Las corrientes del canal hERG se registraron a temperatura ambiente usando la configuración de células enteras de la técnica de pinzamiento zonal con un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Foster City, CA, EE. UU. de A.). Brevemente, los electrodos (resistencia de 3 a 6 MΩ) se formaron a partir de tubos capilares de vidrio TW150F (World Precision Instruments, Sarasota, FL, EE. UU. de A.) y se cargaron con solución de pipeta (que contenía aspartato potásico 120 mM, cloruro sódico 20 mM, sal disódica de trifosfato de adenosina 4 mM, HEPES 5 mM, cloruro magnésico 1 mM; pH ajustado hasta 7,2 con hidróxido potásico). Las corrientes de hERG se iniciaron mediante un impulso de voltaje positivo (20 mV) seguido por un impulso negativo (-40 mV) y se registraron para análisis fuera de línea. Una vez que se estabilizaba la corriente de hERG procedente de una célula perfundida con solución externa (que contenía cloruro sódico 130 mM, cloruro potásico 5 mM, acetato sódico 2,8 mM, cloruro magnésico 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, cloruro cálcico 1 mM; pH ajustado hasta 7,4 con hidróxido sódico) sin el compuesto de prueba, es decir solución de control, la célula se perfundió con solución externa que contenía el compuesto de prueba a concentraciones específicas. Para cada concentración de cada célula se midió en picoamperios (pA). Para cada concentración de cada célula, se midió en picoamperios (pA) la amplitud máxima de la corriente de cola a -40 mV de hERG en estado estacionario. La amplitud máxima en pA para cada concentración (hasta una concentración máxima de 10 µM) se comparó con la solución de control procedente de la misma célula y se expresó como valor porcentual del control. A partir de los valores porcentuales en concentraciones múltiples, se pueden determinar los valores de  $IC_{50}$  para la inhibición de hERG.
- 30 En la Tabla 18, se muestran los valores de  $IC_{50}$  en µM para la inhibición de hERG que resultan de medidas con los compuestos de la fórmula I de los ejemplos anteriores. Los datos muestran que los compuestos carecen sustancialmente de la inhibición no deseada de canales hERG o tienen una selectividad significativa para la inhibición de TASK-1 frente a hERG.

35 Tabla 18

| Compuesto nº | Valor de $IC_{50}$ [µM] para la inhibición de hERG |
|--------------|--|
| 16a          | >10  |
| 16b          | >10  |
| 16c          | >10  |
| 16ci         | ca. 10   |
| 16d          | >10  |
| 16e          | >10  |
| 16eb         | >1   |
| 16f          | >10  |
| 16g          | >10  |
| 16h          | >10  |

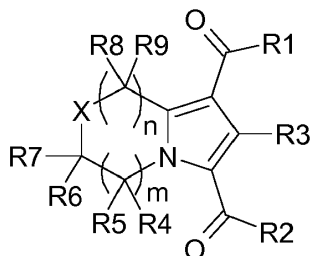
## ES 2 623 167 T3

| Compuesto nº | Valor de IC <sub>50</sub> [µM] para la inhibición de hERG |
|--------------|---|
| 16i          | >10   |
| 16j          | >10   |
| 16k          | >10   |
| 16l          | >10   |
| 16n          | >10   |
| 16o          | >10   |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquier de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



I

en donde

n se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1;

10 m se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, con la condición de que m y n no puedan ser simultáneamente 0;

X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno, azufre y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15 R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo;

R20 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico o un anillo Het1, y (R21)(R22)(R23)C-, en donde el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y el anillo bencénico y el anillo Het1 condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

20

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo y el Het1 no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

25 R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R25-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y fenilo;

R23 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R24 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, F<sub>5</sub>S-, NC-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, -alcanodiil(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-, -O-alcanodiil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y -alcanodiil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

30 R25 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;

R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

35 R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, fenilo, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y el anillo bencénico condensado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes;

- o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R36 idénticos o diferentes;
- 5 R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;
- 10 o R32 y R33, junto con el átomo de carbono que los soporta, forman un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que, independientemente del grupo R34, no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), R38-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes;
- 15 R35 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-;
- R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R48 idénticos o diferentes;
- 20 R37 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;
- R38 se selecciona de la serie que consiste en fenilo, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;
- 25 R39, R40, R42, R47, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo;
- R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het1, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;
- 30 R43, R44, R45 y R46 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-,
- p se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números p son independientes entre sí;
- 35 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y en el residuo R41 Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;
- 40 Het2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 4 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

Het3 es un heterociclo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;

en donde todos los grupos fenilo en los residuos R22, R31, R36, R38, R41 y R48 están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

en donde todos los grupos cicloalquilo en los residuos R22, R24, R25, R30, R33, R34, R36, R37, R41, R48, Het1 y Het3, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en donde todos los grupos alquilo, los grupos alcanodiilo, los grupos alquenoilo y los grupos alquinilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 1;

m se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1 si X es azufre o (R10)(R11)C, y m es 1 si X es oxígeno;

R3 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con la condición de que al menos seis de estos grupos sean hidrógeno.

3. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 1;

m es 1;

X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno, azufre y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo y el Het1 no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

R24 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, F<sub>5</sub>S-, NC- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, fenilo, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que

consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y el anillo bencénico condensado no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes R35;

5 o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un heterociclo saturado monocíclico de 4 miembros a 7 miembros, que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R36 idénticos o diferentes;

10 R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y R37-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-;

15 R34 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), R38-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes;

20 R35 se selecciona de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-;

25 R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R48 idénticos o diferentes;

R37 se selecciona de la serie que consiste en ciclopropilo y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

30 R38 se selecciona de la serie que consiste en fenilo, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

R39, R40, R42, R47, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

35 R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het1, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-;

R43, R44, R45 y R46 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

40 R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

p se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en donde todos los números p son independientes entre sí;

45 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o un átomo de nitrógeno de anillo y un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y en el residuo R41 Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;

50 Het2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

55 Het3 es un heterociclo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de azufre o átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

60 en donde todos los grupos fenilo en los residuos R31, R36, R38, R41, y R48 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

65

en donde todos los grupos cicloalquilo en los residuos R24, R34, R36, R41, R48, y Het1, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

4. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 1;

m es 1;

15 X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno, azufre y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

20 R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

25 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el fenilo y el Het1 no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R24 idénticos o diferentes;

R22 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

30 R24 se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, F<sub>5</sub>S- y NC-;

R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

35 R31 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo bencénico, Het2 y (R32)(R33)(R34)C-, en donde el Het2, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, es un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo que es un átomo de oxígeno, o es cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) al que está condensado un anillo de piridina, piracina o pirimidina, y en donde el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y todos los cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, y en donde los anillos de benceno, piridina, piracina y pirimidina condensados no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

45 o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forma un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros a 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que soporta R30 y R31, comprende 0 o 1 heteroátomo de anillo adicionales seleccionados de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R36 idénticos o diferentes;

50 R32 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

55 R34 se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, (R39)(R40)N-C(O)-, fenilo y Het2, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R41 idénticos o diferentes, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R35 idénticos o diferentes, y en donde el Het2, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo, es un heterociclo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NC-, HO- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-;

60



R35 se selecciona de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), HO-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH-, R42-O-C(O)-, (R43)(R44)N-C(O)- y (R45)(R46)N-S(O)<sub>2</sub>-;

5 R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), etenilo, etinilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-, fenil-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, NC- y R47-O-C(O)-, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R48 idénticos o diferentes;

10 R39, R40, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R49, R50 y R51 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R41 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo y Het1;

15 R48 se selecciona de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, Het3, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-(R49)N-, (R50)(R51)N-C(O)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-;

p se selecciona de la serie que consiste en 0 y 2, en donde todos los números p son independientes entre sí;

20 Het1 es un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que comprende un heteroátomo de anillo seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre o un átomo de nitrógeno de anillo y un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo y en el residuo R41 Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), NC-, HO-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>p</sub>-;

25 Het3 es un heterociclo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de azufre o átomo de oxígeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre, como heteroátomos de anillo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, NC-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

30 en donde todos los grupos fenilo en los residuos R36, R38, R41 y R48 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O-;

35 en donde todos los grupos cicloalquilo en los residuos R24, R34, R36, R41, R48, y Het1, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo cicloalquilo, pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

40 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

45 5. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 1;

50 m es 1;

X se selecciona de la serie que consiste en oxígeno y (R10)(R11)C;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

55 R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

60 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el fenilo y el Het1 están todos sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en donde los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

65

R22 es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

5 R30 es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo;

R31 es (R32)(R33)(R34)C-;

10 o los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un anillo de pirrolidina que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R36 idénticos o diferentes, en donde uno de los sustituyentes R36 se selecciona de la serie que consiste en flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, fenilo, Het3 y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, y un segundo de los sustituyentes R36, si está presente, se selecciona de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en donde los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que representan R36, independientemente entre sí, no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes R48 idénticos o diferentes, y en donde los grupos alquilo pueden estar sustituidos independientemente entre sí con uno o más sustituyentes flúor, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y trifluorometilo, y en donde el Het3 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo y tiazolilo, que están todos sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-O- y trifluorometilo;

R32 es hidrógeno;

25 R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciclopropilo;

R34 se selecciona de la serie que consiste en alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, ciclopropilo, fenilo y Het2, en donde el Het2 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde los grupos fenilo y Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en donde los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

35 R48 se selecciona de la serie que consiste en ciclopropilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-O- y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-.

6. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

40 n es 1;

m es 1;

45 X es oxígeno;

uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

50 R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el Het1 no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi, y un segundo y tercer sustituyentes se seleccionan de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo;

R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y ciclopropilo;

R23 es hidrógeno;

65

los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un anillo de pirrolidina que no está sustituido o está sustituido en la posición 2 del anillo con un sustituyente R36 seleccionado de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-CH<sub>2</sub>- y trifluorometilo; o R30 es hidrógeno; y

5 R31 es (R32)(R33)(R34)C-; y

10 R34 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het2, en donde el Het2 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el fenilo y el Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi; o

15 R30 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; y

R31 es (R32)(R33)(R34)C-; y

R34 es alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-C(O)-.

20 R32 es hidrógeno;

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

25 7. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 1;

30 m es 1;

X es oxígeno;

35 uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

40 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están todos unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el Het1 está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y en donde el fenilo no está sustituido o

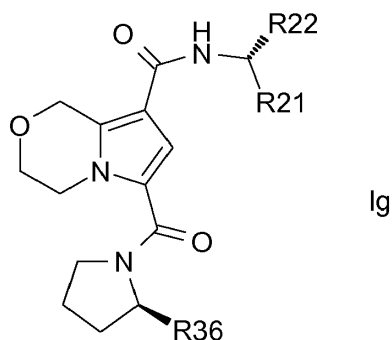
45 está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo y un tercer sustituyente es flúor;

50 R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

R23 es hidrógeno;

55 los grupos R30 y R31, junto con el átomo de nitrógeno que los soporta, forman un anillo de pirrolidina que no está sustituido o está sustituido en la posición 2 del anillo con un sustituyente R36 seleccionado de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

8. Un compuesto de la fórmula Ig según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

5 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y el Het1 está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo y un tercer sustituyente es flúor;

R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

R36 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

15 9. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 1;

20 m es 1;

X es oxígeno;

25 uno de los grupos R1 y R2 es el grupo R20-NH- y el otro de los grupos R1 y R2 es el grupo (R30)(R31)N-;

R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son hidrógeno;

R20 es (R21)(R22)(R23)C-;

30 R21 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het1, en donde el Het1 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el Het1 está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, un sustituyente de los cuales se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo y metoxi y un segundo sustituyente se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo y un tercer sustituyente es flúor;

40 R22 se selecciona de la serie que consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

R23 es hidrógeno;

R30 es hidrógeno;

45 R31 es (R32)(R33)(R34)C-;

R32 es hidrógeno;

R33 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

- R34 se selecciona de la serie que consiste en fenilo y Het2, en donde el Het2 se selecciona de la serie que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracino, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiofenilo, que están unidos a través de un átomo de carbono de anillo, y en donde el fenilo y el Het2 no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi.
- 5
10. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de la serie que consiste en
- ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 10 [(R)-1-(2-cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 15 [(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 20 [(R)-1-(4-ciano-2,6-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 25 [(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 30 [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-butil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((R)-2-trifluorometil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(3-cloro-4-ciano-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 35 [(R)-1-(5-trifluorometil-tiazol-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 40 [(R)-1-(2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(5-trifluorometil-tiofen-2-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 45 [(R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(5-fluoro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,

- [(R)-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 5 [(R)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 10 [(R)-1-(5-cloro-6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- ((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 6-((S)-2-etil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 15 [(R)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1-carboxílico,
- 3-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1-carboxílico,
- [(R)-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 20 [(R)-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 25 [(R)-1-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- [(R)-1-(2,6-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-((S)-2-metil-pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico,
- 30 [(R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico y
- [(R)-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 6-(pirrolidino-1-carbonil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carboxílico.
- 35 11. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de la serie que consiste en
- bis-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- bis-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 40 6-[[[(R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] 6-[[piracin-2-ilmetil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[[(S)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 45 6-[[[(R)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,

- 6-[[R]-1-(5-metoxi-piracin-2-il)-propil]-amida} 8-[[R]-1-fenil-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 8-[[R]-1-fenilpropil]-amida} 6-[(1-piracin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 5 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida} 8-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[(1-isoxazol-3-il-etil)-amida] 8-[[R]-1-fenil-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 10 8-[[R]-1-fenilpropil]-amida} 6-[(S)-1-piracin-2-il-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 8-[[R]-1-fenilpropil]-amida} 6-[(S)-1-piracin-2-il-etil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[R]-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida} 8-[[R]-1-piracin-2-il-etil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 15 8-[[R]-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-propil]-amida} 6-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 8-[[R]-1-(2-cloro-fenil)-propil]-amida} 6-[(1-pirimidin-2-il-etil)-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 20 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-amida} 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-etil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-etil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[R]-1-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-amida} 8-[(S)-1-piracin-2-il-etil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 25 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(R)-1-pirimidin-2-il-etil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(R)-1-pirimidin-2-il-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 30 8-[[R]-1-fenil-propil]-amida} 6-[[R]-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[[R]-1-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[[R]-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 35 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[[R]-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[[R]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 40 8-[[R]-1-pirimidin-2-il-propil]-amida} 6-[[R]-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 6-[[R]-1-fenil-propil]-amida} 8-[[R]-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 6-[[R]-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} 8-[(S)-1-pirimidin-2-il-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,,
- 45 6-diciclopropilmetil-amida} 8-[[R]-1-fenil-propil]-amida} de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 3-[(S)-1-fenil-propil]-amida} 1-[[R]-1-fenil-propil]-amida} de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolizino-1,3-dicarboxílico,

- 6-[[[(R)-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-propil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 5 3-[[[(S)-1-ciclopropil-etil]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,
- 8-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 6-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]tiacino-6,8-dicarboxílico,
- 6-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 8-[[[(R)-1-(5-metoxi-piracin-2-il)-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]tiacino-6,8-dicarboxílico,
- 10 6-(S)-indan-1-ilamida 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 3-[[[(R)-ciclopropil-fenil-metil]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,
- 6-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-etil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 15 bis-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,
- 3-[[[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,
- 6-[[[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida] 8-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico,
- 20 3-[[[(R)-1-ciclopropil-etil]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,
- 3-[[[(4-fluoro-bencil)-metil]-amida] 1-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico,
- 8-[[[(R)-1-(2-cloro-fenil)-propil]-amida] 6-ciclopropilmetil-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6,8-dicarboxílico y
- 3-[[[(R)-1-fenil-propil]-amida] 1-[[[tiazol-2-ilmetil]-amida] de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-indolico-1,3-dicarboxílico.
- 25 12. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de la serie que consiste en
- éster etílico de ácido {[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético,
- 30 éster isopropílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico,
- éster etílico de ácido ((R)-1-{6-[[[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carbonil]-pirrolidin-2-il)-acético,
- éster etílico de ácido (R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico,
- 35 éster isopropílico de ácido (S)-2-[[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino]-propiónico,
- éster isopropílico de ácido {metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético,
- 40 éster etílico de ácido {metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-acético,
- éster etílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico,
- éster isopropílico de ácido (S)-2-{metil-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-amino}-propiónico,



éster etílico de ácido {(R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-il}-acético,

éster isopropílico de ácido {(R)-1-[8-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-6-carbonil]-pirrolidin-2-il}-acético y

5 éster metílico de ácido (R)-1-[6-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxacino-8-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico.

10 13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 14. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal TASK-1.

20 15. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para el uso en el tratamiento de arritmias, arritmias auriculares, taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, apoplejía, trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea del sueño, apnea central del sueño, apnea obstructiva del sueño, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquidos, impulso respiratorio central alterado, muerte súbita infantil, hipoxia posoperatoria, apnea posoperatoria, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de ventilación mecánica a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación a la alta montaña, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia o hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva  
25 crónica, síndrome de hipoventilación por obesidad, función motriz alterada, disfagia, sialorrea, disartria, paresia facial, hipomimia, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, enfermedades neuromusculares, trastornos inflamatorios, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, trastornos inmunomoduladores, trastornos inmunomoduladores del sistema nervioso central, enfermedades autoinmunitarias o esclerosis múltiple, o como un estimulante respiratorio para el tratamiento de depresión respiratoria, un estimulante  
30 respiratorio para el tratamiento de depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones mínimas o provocada por opioides, o para la retirada de ventilación mecánica a largo plazo.