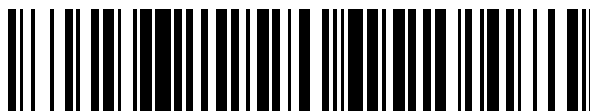


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 590**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/517</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/401</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5365</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4025</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/407</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/417</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4745</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2011 PCT/CN2011/001379**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO12022121**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2011 E 11817649 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2607363**

54 Título: **Compuesto de anillos condensados para su uso como antagonista de los receptores de mineralocorticoides**

30 Prioridad:

**15.04.2011 CN 201110109741**  
**18.11.2010 CN 201010558523**  
**18.08.2010 CN 201010256529**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.10.2019**

73 Titular/es:

**KBP BIOSCIENCES CO., LTD. (100.0%)**  
**401, Building 2 Jinan Pharm Valley, North section**  
**of Gangxing Three Road, High-Tech Development**  
**Zone**  
**Jinan, Shandong 250101, CN**

72 Inventor/es:

**HUANG, ZHENHUA;**  
**WANG, JINYUAN y**  
**ZHANG, DEDONG**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 727 590 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de anillos condensados para su uso como antagonista de los receptores de mineralocorticoides

5 **Campo técnico**

La presente invención generalmente pertenece a un campo farmacéutico, y específicamente se refiere a compuestos de anillos condensados como un antagonista del receptor de mineralocorticoides, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; método de preparación para estos compuestos; agentes farmacéuticos que contienen estos compuestos y uso de estos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación del medicamento para el tratamiento y/o prevención de lesión renal, enfermedad cardiovascular tal como hipertensión y/o enfermedad endocrina.

15 **Antecedentes de la técnica**

Trastornos de lesión renal, incluyendo nefropatía primaria y nefropatía secundaria tal como nefropatía diabética e insuficiencia renal se manifiestan clínicamente como una fuerte proteinuria, que, si no se trata a tiempo, dará como resultado el fallo renal.

20 Existen muchas causas que inducen la lesión renal, incluyendo las enfermedades comunes tales como diabetes e hipertensión, que pueden dar como resultado lesión renal. Por ejemplo, el 15%-25% de pacientes que tienen diabetes tipo I y el 30%-40% de pacientes que tienen diabetes tipo II tienen nefropatía diabética, que se ha convertido en la etiología primaria de la nefropatía terminal (significando el 40%). Para el tratamiento de lesión renal, no existe ningún medicamento eficaz actualmente.

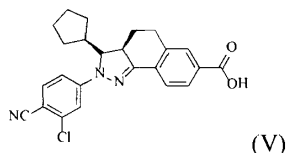
25 La aldosterona es un mineralocorticoide sintetizado en la corteza suprarrenal y se distribuye en varios tejidos incluyendo riñón, colon, células epiteliales de glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos, cerebro y miocardio. Activa un receptor de mineralocorticoides combinándose con su receptor, para promover la retención de sodio y la secreción de potasio y tiene importantes efectos en el equilibrio hidroelectrolítico y el cambio en la estructura y función de células endoteliales en la pared arterial, célula muscular lisa vascular, fibroblasto y túnica adventicia de arterias y la matriz en su medio.

35 El nivel extra alto de aldosterona da como resultado la activación anormal del receptor de mineralocorticoides. Esto provoca el desequilibrio hidroelectrolítico y la lesión y filtración de vasos sanguíneos del riñón, dando como resultado lesión renal, hipertensión y similares.

Los fármacos bloquean la combinación de aldosterona y el receptor de mineralocorticoides combinándose de manera competitiva con el receptor de mineralocorticoides, para inhibir el efecto tóxico mediado por la aldosterona y reducir la lesión renal. El documento WO 2008/053300 da a conocer tales compuestos con un núcleo tricíclico.

40 Existen dos fármacos comercialmente disponibles en el mercado: espironolactona y eplerenona, que están indicados para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome renal y similares. Estos dos fármacos pertenecen a los compuestos de clase esteroidea, tienen pobre selectividad sobre otros receptores de hormonas esteroideas, y son responsables de provocar hiperpotasiemia y otros efectos secundarios graves. Además, estos dos fármacos tienen estructuras complicadas y por tanto son difíciles de sintetizar. Además, estos dos fármacos tienen malas propiedades físicas/químicas que limitan su uso clínico.

50 Un compuesto no esteroideo (tal como se muestra en la fórmula V) mencionado en la solicitud de patente CN200780043333.0 ha entrado en la fase clínica I, tiene un mejor rendimiento en el efecto farmacéutico preclínico y seguridad que los fármacos enumerados y tiene efectos en la reducción de proteinuria y la reducción de lesión renal.



55 Sin embargo, el compuesto tiene una escasa actividad celular y propiedades fisicoquímicas subóptimas. Para mejorar la eficacia clínica y la administración clínica segura, existe la necesidad de desarrollar un compuesto de clase no esteroidea novedoso que tenga buena actividad, sintéticamente viable y que tenga buenas propiedades físicas y químicas.

60 **Sumario de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de clase no esteroidea que tenga una

buena actividad y un método de preparación del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de clase no esteroidea que sea fácil de sintetizar y un método de preparación del mismo.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de clase no esteroidea que tenga una buena actividad y sea fácil de sintetizar y un método de preparación del mismo.

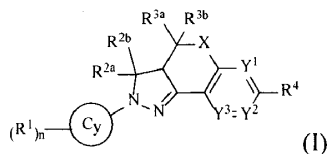
10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto útil para reemplazar los fármacos disponibles actuales para tratar y/o prevenir una lesión renal.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el compuesto anterior para tratar y/o prevenir una lesión renal, enfermedad cardiovascular tal como hipertensión y/o enfermedad endocrina.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso del compuesto anterior en el medicamento para tratar y/o prevenir una lesión renal, enfermedad cardiovascular tal como hipertensión y/o enfermedad endocrina.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

20



en la que X es NR<sup>5a</sup> o CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, en la que R<sup>5a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub> o alquino C<sub>3-6</sub>;

25 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente N o CR<sup>5</sup>, al menos uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> es N;

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcocarboniloxilo C<sub>1-6</sub>, n es 0-4, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

30 dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcocarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

40 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcocarboniloxilo C<sub>1-6</sub>,

45 dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcocarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

55 R<sup>2a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, fenilo o grupo heterocíclico de 3-8 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

60 R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub> pueden sustituirse opcionalmente con

1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

5  $R^4$  es hidrógeno o  $(CR^{13}R^{14})_pR^6$ ,  $R^6$  es  $OR^7$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $NR^8C(O)R^7$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_qR^7$ ,  $S(O)_qOR^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $NHC(O)NR^8R^9$ ,  $S(O)_qNR^8R^9$ ,  $NR^8S(O)_qR^7$  o  $C(O)NHS(O)_qR^7$ ;

10  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o grupo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , pirrolidinilo,  $OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{10}$ ,  $S(O)_qR^{10}$ ,  $S(O)_qNR^{11}R^{12}$  y  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$ ;

15  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o fenilo, en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

20  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son respectiva e independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

Cy es cicloalquilo  $C_{3-8}$ , grupo heterocíclico de 5-7 miembros o arilo;

p es un número entero de 0-6 y

25

q es un número entero de 0-2.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

30

en el que X es  $NR^{5a}$  o  $CR^{13}R^{14}$ , en el que  $R^{5a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$  o alquino  $C_{3-6}$ ;

$Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  son respectiva e independientemente N o  $CR^5$ , al menos uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  es N;

35  $R^1$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalcoxilo  $C_{3-8}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilo, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$  o alcoxicarboniloxilo  $C_{1-6}$ , n es 0-4, en el que  $R^1$  puede ser idéntico o diferente,

40

dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalcoxilo  $C_{3-8}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilo, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$  y alcoxicarboniloxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

45

50  $R^5$  es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalcoxilo  $C_{3-8}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilo, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$  o alcoxicarboniloxilo  $C_{1-6}$ ,

50

55 dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalcoxilo  $C_{3-8}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilo, alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$  y alcoxicarboniloxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

60

65  $R^{2a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , fenilo o grupo heterocíclico de 3-8 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

5  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  o cicloalcoxilo  $C_{3-8}$ , dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalqueno  $C_{5-8}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  y cicloalcoxilo  $C_{3-8}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

$R^4$  es hidrógeno o  $(CR^{13}R^{14})_pR^6$ ,  $R^6$  es  $OR^7$ ,  $C(O)R^7$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $NR^8C(O)R^7$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_qR^7$ ,  $S(O)_qOR^7$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $NHC(O)NR^8R^9$ ,  $S(O)_qNR^8R^9$ ,  $NR^8S(O)_qR^7$  o  $C(O)NHS(O)_qR^7$ ;

10  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , grupo heterocíclico de 3-8 miembros o cicloalquilo  $C_{3-8}$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , pirrolidinilo,  
15  $OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{10}$ ,  $S(O)_qR^{10}$ ,  $S(O)_qNR^{11}R^{12}$  y  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o fenilo, en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente  
20 con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son respectiva e independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

25  $Cy$  es cicloalquilo  $C_{3-8}$ , grupo heterocíclico de 5-7 miembros o arilo;

$p$  es un número entero de 0-6 y

$q$  es un número entero de 0-2.

30 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

$X$  es  $CH_2$ ;

35  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  son respectiva e independientemente  $N$  o  $CR^5$ , al menos uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  es  $N$ ;

$R^5$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ , dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente  
40 seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

$R^1$  es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$  o alcoxycarboniloxilo  $C_{1-6}$ ,  $n$  es un número  
45 entero de 0-4, en el que  $R^1$  puede ser idéntico o diferente,

dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$  y alcoxycarboniloxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes  
50 independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

$R^{2a}$  es hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{5-7}$ , fenilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos uno de  $O$ ,  $S$  y  $N$ , dichos cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{5-7}$ , fenilo y grupo heterocíclico de 5-6 miembros  
55 pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ , dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse  
60 opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

$R^4$  es hidrógeno o  $(CH_2)_pR^6$ ,  $R^6$  es  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $NR^8C(O)R^7$ ,  $S(O)_qR^7$ ,  $S(O)_qOR^7$ ,  $NHC(O)NR^8R^9$ ,  $S(O)_qNR^8R^9$ ,  $NR^8S(O)_qR^7$  o  $C(O)NHS(O)_qR^7$ ;

65  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 4-7 miembros, cicloalquilo  $C_{4-7}$  o alquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo

heterocíclico de 4-7 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 4-7 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>4-7</sub> y grupo heterocíclico de 4-7 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

5 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

10 Cy es fenilo o piridinilo;

p es un número entero de 0-4 y

q es un número entero de 0-2.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

X es CH<sub>2</sub>;

20 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente N o CR<sup>5</sup>, al menos uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> es N;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

30 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcocicarboniloxilo C<sub>1-6</sub>, n es un número entero de 0-3, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcocicarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

40 R<sup>2a</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

45 R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>;

50 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

55 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

60 Cy es fenilo o piridinilo;

p es un número entero de 0-3 y

q es un número entero de 0-2.

65 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en el que X es CH<sub>2</sub>;

5 Y<sup>1</sup> es N;

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente CR<sup>5</sup>;

10 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-7</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

15 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> o alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub>, n es 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

20 dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> y alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

25 R<sup>2a</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> o fenilo, dichos cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y fenilo pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

30 R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>;

35 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

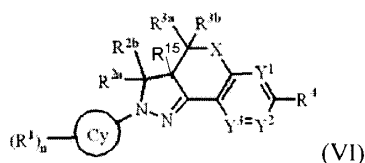
40 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo o piridinilo;

45 p es 0, 1 ó 2 y

q es 0, 1 ó 2.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que X es CH<sub>2</sub>;

55 Y<sup>1</sup> es N;

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente CR<sup>5</sup>;

60 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-7</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquínilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> o alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub>, n es 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquínilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> y alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> o fenilo, dichos cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y fenilo pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>15</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo o piridinilo;

p es 0, 1 ó 2 y

q es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en el que X es CH<sub>2</sub>;

Y<sup>1</sup> es N;

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente CR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, carboxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carboximetilo o aminometilo;

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub> o di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, n es 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: fluoro, cloro, ciano, hidroxilo y carboxilo;

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, dichos ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o carboximetilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes



independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

5 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo;

10 p es 0 ó 1 y

q es 0, 1 ó 2.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en el que X es CH<sub>2</sub>;

20 Y<sup>1</sup> es N;

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son CH;

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano o alquilo C<sub>1-3</sub>, n es 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente;

25 R<sup>2a</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 4-fluorofenilo;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno o metilo;

30 R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>7</sup> o C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

35 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-3</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

40 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo y

45 q es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto anteriormente mencionado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

50 en el que X es CH<sub>2</sub>;

Y<sup>1</sup> es N;

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son CH;

55 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano o alquilo C<sub>1-3</sub>, n es 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente;

R<sup>2a</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 4-fluorofenilo;

60 R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>7</sup> o C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

65 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-3</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros puede sustituirse opcionalmente con hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup> o S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

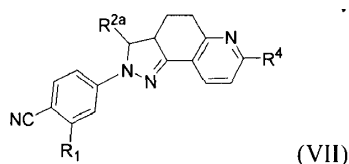
en el que dicho grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

5  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectivamente y independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

Cy es fenilo y

q es 2.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 en la que,  $R^{2a}$  es ciclopentilo o 4-fluorofenilo;

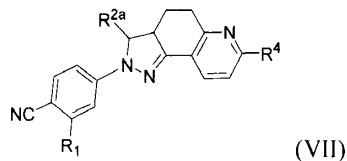
$R^4$  es  $C(O)OH$  o  $C(O)NR^8R^9$ ;

20  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina o morfolina, dichos alquilo  $C_{1-3}$ , piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina y morfolina pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, etilo,  $NR^{11}R^{12}$  o  $S(O)_qR^{10}$ ;

25  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, o etilo y

q es 2.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 en la que,  $R^{2a}$  es ciclopentilo o 4-fluorofenilo;

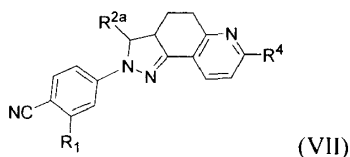
$R^4$  es  $C(O)OH$  o  $C(O)NR^8R^9$ ;

40  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , tetrahidrofurano o 1-metilpirrolidina, en la que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina o morfolina, dichos alquilo  $C_{1-3}$ , piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina y morfolina pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, etilo,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$  o  $S(O)_qR^{10}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, o etilo y

45 q es 2.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



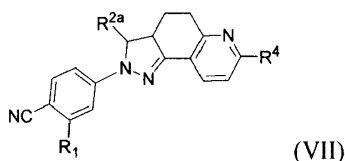
50 en la que,  $R^{2a}$  es ciclopentilo;

R<sup>4</sup> es C(O)OH o C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

5 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina o morfolina, dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina y morfolina pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, etilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

10 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, o etilo y q es 2.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que, R<sup>2a</sup> es ciclopentilo;

20 R<sup>4</sup> es C(O)OH o C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

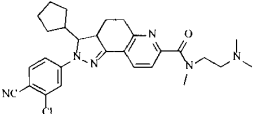
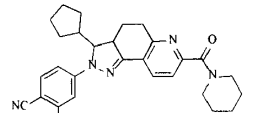
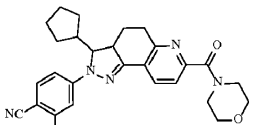
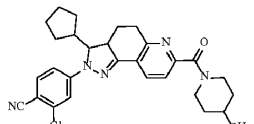
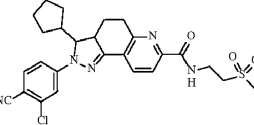
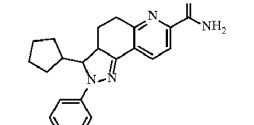
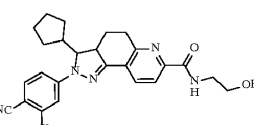
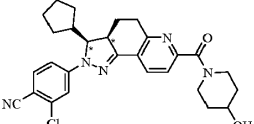
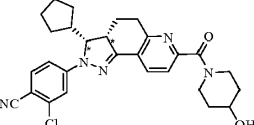
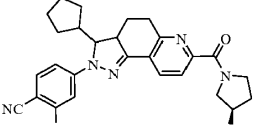
25 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, tetrahydrofurano o 1-metilpirrolidina, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina o morfolina, dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, dioxotiomorfolina y morfolina pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, etilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup> o S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

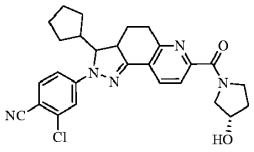
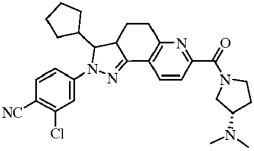
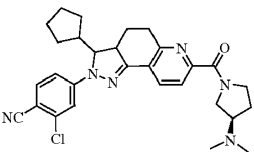
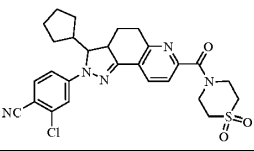
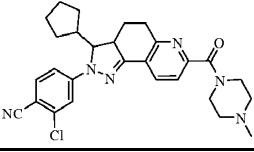
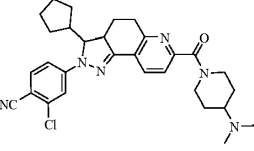
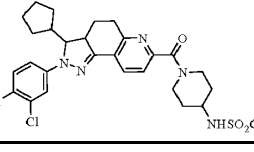
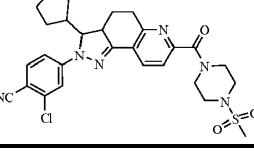
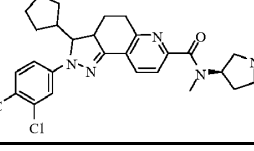
R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, o etilo y

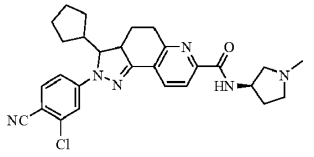
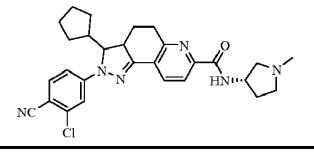
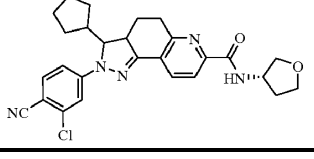
30 q es 2.

En otra realización, la presente invención proporciona los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Ej.	Estructura	Nombre
1		ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico
2		ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico
3		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
4		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N,N-dimetil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

5		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
6		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
7		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(morfolin-4-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
8		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-hidroxilpiperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
9		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
10		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
11		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-hidroxiletil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
12		2-cloro-4-[(3S,3aR)-3-ciclopentil-7-(4-hidroxilpiperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il]benzotrilo
13		2-cloro-4-[(3R,3aS)-3-ciclopentil-7-(4-hidroxilpiperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il]benzotrilo
14		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((R)-3-hidroxilpirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
15		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((S)-3-hidroxilpirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo

		3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-yl)benzotrilo
16		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
17		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
18		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
19		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
20		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-N,N-dimetilaminopiperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
21		N-(1-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carbonil)piperidin-4-il)metanosulfonamida
22		2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzotrilo
23		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-metil-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
24		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

		
25		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida
26		2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

### El mejor modo de llevar a cabo la invención

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” o “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo; preferiblemente fluoro o cloro.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un alquilo lineal o ramificado derivado de un alcano que contiene 1-6 átomos de carbono retirando un átomo de hidrógeno, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo, preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>, y más preferiblemente alquilo C<sub>1-3</sub>. Los términos “alquilo C<sub>1-4</sub>”, y “alquilo C<sub>1-3</sub>” se refieren a los ejemplos específicos que contienen 1-4 y 1-3 átomos de carbono respectivamente en los ejemplos anteriores.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “alqueno C<sub>2-6</sub>” se refiere a un alqueno lineal o ramificado que contiene un doble enlace y contiene 2-6 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metilvinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo y 2,4-hexadienilo, preferiblemente alqueno C<sub>3-6</sub>, en los que el doble enlace puede estar opcionalmente en una forma cis o trans. El término “alqueno C<sub>3-6</sub>” se refiere a los ejemplos específicos que contienen 3-6 átomos de carbono en los ejemplos anteriores.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquino C<sub>2-6</sub>” se refiere a un alquino lineal o ramificado que contiene un triple enlace y contiene 2-6 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo, preferiblemente alquino C<sub>2-4</sub>. Los términos “alquino C<sub>3-6</sub>” y “alquino C<sub>2-4</sub>” se refieren a los ejemplos específicos que contienen 3-6 y 2-4 átomos de carbono respectivamente en los ejemplos anteriores.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, por ejemplo metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo,

butiloxilo, isobutiloxilo, t-butiloxilo, sec-butiloxilo, pentiloxilo, neopentiloxilo, hexiloxilo y similares, preferiblemente alcoxilo C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente alcoxilo C<sub>1-3</sub>. Los términos “alcoxilo C<sub>1-4</sub>” y “alcoxilo C<sub>1-3</sub>” respectivamente se refieren a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilamino C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un grupo amino, por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, t-butilamino, sec-butilamino, pentilamino, neopentilamino y hexilamino, preferiblemente alquilamino C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente alquilamino C<sub>1-3</sub>. Los términos “alquilamino C<sub>1-4</sub>” y “alquilamino C<sub>1-3</sub>” se refieren a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un grupo amino.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino” se refiere a dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes unidos al otro resto de la molécula mediante un grupo amino, preferiblemente di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, más preferiblemente di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquiltio C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un átomo de azufre, por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, t-butiltio, sec-butiltio, pentiltio, neopentiltio y hexiltio.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un grupo carbonilo, por ejemplo metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, t-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, neopentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un grupo carbamoilo, por ejemplo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, isobutilcarbamoilo, t-butilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, neopentilcarbamoilo y hexilcarbamoilo, preferiblemente alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>. El término “alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a los ejemplos específicos que contienen 1-4 átomos de carbono en el resto alquilo en los ejemplos anteriores.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “di(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoilo” se refiere a dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes unidos al otro resto de la molécula mediante un grupo carbamoilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un grupo carbonilo, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, sec-butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un grupo aminosulfonilo, por ejemplo metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, butilaminosulfonilo, isobutilaminosulfonilo, t-butilaminosulfonilo, sec-butilaminosulfonilo, pentilaminosulfonilo, neopentilaminosulfonilo, hexilaminosulfonilo y similares.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo” se refiere a dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes unidos al otro resto de la molécula mediante un grupo aminosulfonilo.

50 Tal como se usa en el presente documento, los términos “alquilacilamino C<sub>1-6</sub>”, “alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>”, “alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>” y “alcoxicarboniloxilo C<sub>1-6</sub>” respectivamente se refieren a grupos alquilo C<sub>1-6</sub> unidos al otro resto de la molécula mediante un grupo acilamino, un grupo sulfonilo, un grupo sulfonilamino y un grupo carboniloxilo, preferiblemente alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> y alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub>.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” se refiere a un alquilo cíclico derivado de un alcano cíclico que contiene 3-8 átomos de carbono retirando un átomo de hidrógeno, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferiblemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, y más preferiblemente cicloalquilo C<sub>4-6</sub>. Los términos “cicloalquilo C<sub>3-7</sub>”, “cicloalquilo C<sub>4-7</sub>” y “cicloalquilo C<sub>4-6</sub>” se refieren a los ejemplos específicos que contienen 3-7, 4-7 y 4-6 átomos de carbono respectivamente en los ejemplos anteriores.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>” se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> unido al otro resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, 1-metilciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo y ciclooctiloxilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>” se refiere a un alquenilo cíclico derivado de un alqueno cíclico que contiene 5-8 átomos de carbono retirando un átomo de hidrógeno, por ejemplo ciclopent-

1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo, ciclooct-1-enilo, ciclooct-2-enilo, ciclooct-3-enilo, ciclooct-4-enilo, 2,4-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 2,4-ciclohexadienilo, 2,5-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 2,4-cicloheptadienilo, 1,5-ciclooctadienilo y similares, preferiblemente cicloalqueno  $C_{5-7}$ . El término "cicloalqueno  $C_{5-7}$ " se refiere a los ejemplos específicos que contienen 5-7 átomos de carbono en los ejemplos anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático en que sólo los átomos de carbono están presentes como miembros del anillo. Dicho arilo puede estar en forma de monociclo, o dos o tres anillos condensados, preferiblemente arilo monocíclico. El ejemplo específico del mismo incluye fenilo, naftilo y similares, preferiblemente fenilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo cíclico de 3-14 miembros que contiene uno o más (por ejemplo 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 ó 1) heteroátomos como el átomo del anillo. Dicho heteroátomo se refiere a átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre y similares. El grupo heterocíclico incluye grupo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado y grupo heterocíclico de anillos condensados saturado o insaturado.

El ejemplo de dicho grupo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado incluye oxirano, dioxirano, tiirano, aziridino, 2H-aziridino, diaziridino, 3H-diaziridino, oxaziridino, oxetano, 1,2-dioxetano, tietano, tiomorfolina, dioxotiomorfolina, 1,2-ditietilo, azetidino, 1,2-diazetidino, diazeto, dihidro-1,2-diazeto, furano, tetrahydrofurano, tiofeno, 2,5-dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrolo, dihidropirrolo, pirrolidino, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxolil-2-onilo, 1,2-ditioilo, 1,3-ditioilano, imidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, imidazolidino, pirazolilo, 4,5-dihidropirazolilo, pirazolidino, oxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, isoxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 2H-piran-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-pirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, 4H-piran-4-onilo, piridino, 2-piridono, 4-piridono, piperidino, 1,4-dioxino, 1,4-ditiano, 1,4-oxatiano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-oxatiano, 2H-1,2-oxazino, 4H-1,2-oxazino, 6H-1,2-oxazino, 2H-1,3-oxazino, 4H-1,3-oxazino, 6H-1,3-oxazino, 2H-1,4-oxazino, 4H-1,4-oxazino, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazino, morfolino, 2H-1,3-tiazino, 4H-1,3-tiazino, 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazino, 6H-1,3-tiazino, 2H-1,4-tiazino, 4H-1,4-tiazino, piridazino, pirimidino, pirazino, piperazino, 1,2,3-triazino, 1,2,4-triazino, 1,3,5-triazino, 1,2,4,5-tetrazino, oxepino, tiepino, 1,4-dioxocino, azepino, 1,2-diazepino, 1,3-diazepino, 1,4-diazepino, azocino, 1,4-dihidro-1,4-diazocino, y similares.

El ejemplo de dicho grupo heterocíclico de anillos condensados saturado o insaturado incluye benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tieno[2,3-b]furanilo, 4H-tieno[3,2-b]pirrolo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, imidazolo[2,1-b]tiazolilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico de 3-8 miembros", "grupo heterocíclico de 4-7 miembros", "grupo heterocíclico de 5-7 miembros", "grupo heterocíclico de 5-6 miembros" respectivamente se refieren a los ejemplos específicos de grupos cíclicos de 3-8 miembros, 4-7 miembros, 5-7 miembros y 5-6 miembros en el grupo heterocíclico anterior.

Tal como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a  $\text{C}=\text{O}$ .

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo oxo-heterocíclico de 3-8 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico en el que uno o más, preferiblemente uno o dos, grupos oxo están presentes.

Los compuestos anteriores de la presente invención pueden sintetizarse mediante los métodos descritos en los siguientes esquemas y/o mediante los métodos bien conocidos por un experto en la técnica. Debe indicarse que los métodos de síntesis no se limitan a los ilustrados a continuación en el presente documento.

Por conveniencia, las siguientes abreviaturas bien conocidas se usan a continuación en el presente documento para describir los compuestos.

DMF: N,N-dimetilformamida;

DCM: diclorometano;

DIEA: N,N-diisopropiletilamina;

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

mCPBA: ácido meta-cloroperoxisbenzoico;



BOC<sub>2</sub>O: dicarbonato de di-terc-butilo;

Boc: terc-butoxicarbonilo;

5 LAH: hidruro de litio y aluminio;

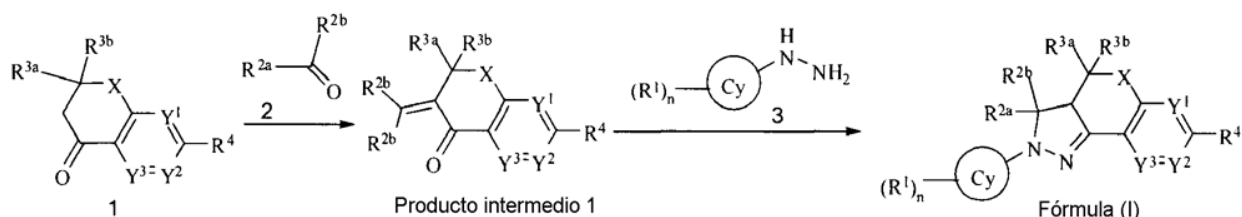
EDCI: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida;

10

DMSO: sulfóxido de dimetilo.

Esquema I



15 Etapa 1: preparación del producto intermedio 1

Se hacen reaccionar material de partida 1, material de partida 2 y sec-amina (tal como sec-amina cíclica, incluyendo pero sin limitarse a pirrolidina) bajo agitación en un disolvente (tal como alcohol, incluyendo pero sin limitarse a metanol) para obtener el producto intermedio 1.

20

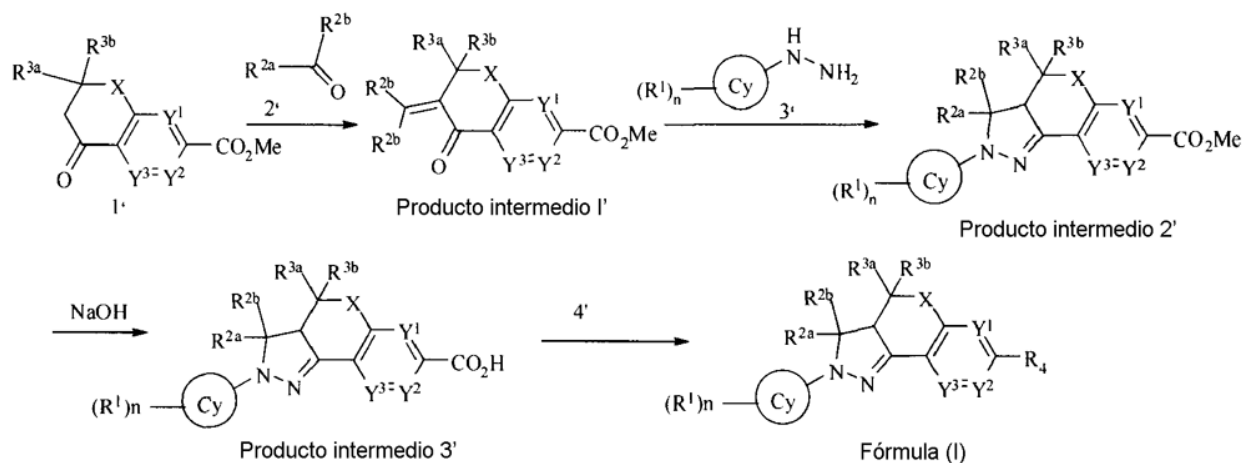
Etapa 2: preparación del compuesto de fórmula (I)

Se hacen reaccionar producto intermedio 1 y material de partida 3 bajo agitación en un disolvente (tal como alcohol, incluyendo pero sin limitarse a etanol) bajo una protección de gas inerte bajo calentamiento (tal como 40-120°C) para obtener el compuesto de fórmula (I).

25

En el esquema I, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, Cy y n se definieron anteriormente en el presente documento.

Esquema II



30

Etapa 1: preparación del producto intermedio 1'

Se hacen reaccionar material de partida 1', material de partida 2' y sec-amina (tal como sec-amina cíclica, incluyendo pero sin limitarse a pirrolidina) bajo agitación en un disolvente (tal como alcohol, incluyendo pero sin limitarse a metanol) para obtener el producto intermedio 1'.

35

Etapa 2: preparación del producto intermedio 2'

40 Se hacen reaccionar producto intermedio 1' y material de partida 3' bajo agitación en un disolvente (tal como alcohol,

incluyendo pero sin limitarse a etanol) bajo una protección de gas inerte bajo calentamiento (tal como 40-120°C) para obtener el producto intermedio 2'.

Etapa 3: preparación del producto intermedio 3'

5 Se hacen reaccionar producto intermedio 2' y una base (tal como NaOH) en un disolvente (tal como metanol, y tetrahidrofurano) con el ajuste de pH con un ácido (tal como HCl) para obtener el producto intermedio 3'.

Etapa 4: preparación del compuesto de fórmula (I)

10 Se hacen reaccionar producto intermedio 3', material de partida 4', terc-amina y un agente condensador (tal como HATU, EDCI, DCC) bajo agitación en un disolvente (tal como DMF, y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener el compuesto de fórmula (I).

15 La presente invención además proporciona una preparación farmacéutica que contiene el compuesto anterior de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

20 El término "portador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, significa un auxiliar de formulación o de material de encapsulación, diluyente, carga sólida, semisólida o líquida inerte, no tóxico de cualquier tipo.

25 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, celulosa de etilo y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como un propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, endulzantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el criterio de un experto en la técnica de formulaciones.

35 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en cualquier preparación farmacéutica según el método conocido en la técnica, y administrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía rectal o por vía pulmonar a un paciente que lo necesita. En el caso de la administración oral, puede prepararse una formulación oral sólida tal como comprimido, cápsula, píldora y gránulo, y una formulación oral líquida tal como disolución oral, suspensión oral y jarabe. Puede añadirse una carga, aglutinante, disgregante, lubricante y similares a la formulación oral. En el caso de la administración parenteral, puede prepararse una inyección incluyendo disolución inyectable, polvo estéril inyectable y disolución concentrada inyectable. La inyección puede prepararse mediante un método convencional en la industria farmacéutica actual. Un agente complementario adecuado puede añadirse opcionalmente a la inyección, dependiendo de la naturaleza del medicamento. En el caso de la administración rectal, puede prepararse un supositorio. En el caso de la administración pulmonar, puede prepararse un inhalador y un pulverizador.

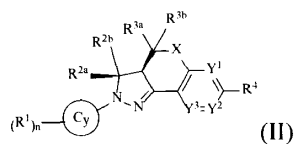
50 La presente invención además proporciona el uso del compuesto del presente compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una lesión renal, enfermedad cardiovascular tal como hipertensión y/o enfermedad endocrina. La presente invención además proporciona el compuesto del presente compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar y/o prevenir la enfermedad.

55 La presente invención además proporciona el compuesto del presente compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar y/o prevenir una lesión renal, enfermedad cardiovascular tal como hipertensión y/o enfermedad endocrina.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal formada a partir de dicho compuesto y un ácido o una base. La sal de adición ácida adecuada se forma a partir de un ácido que puede formar una sal no tóxica. Las sales de adición ácidas representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bicarbonato, butirato, canforato, canforsulfonato, carbonato, citrato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, gliconato, glucuronato, glutamato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, fosfato, bifosfato, fosfato dihidrico, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato y undecanoato.

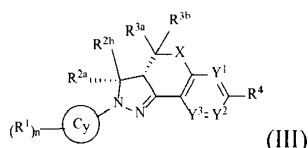
Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes a base de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares, y cationes de amina y amonio cuaternario no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

La presente invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



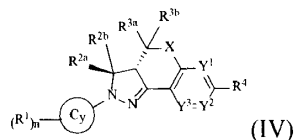
en la que, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, Cy y n se definen como anteriormente en el presente documento.

La presente invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, Cy y n se definen como anteriormente en el presente documento.

La presente invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, Cy y n se definen como anteriormente en el presente documento.

En una realización de la presente invención, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una lesión renal y/o enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, miocarditis, fibrosis cardiovascular, disfunción de los barorreceptores, líquido en exceso y arritmia o enfermedad endocrina, incluyendo aldosteronismo primario/secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing y síndrome de Bartter.

En una realización de la presente invención, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más principios activos terapéuticos, en la que dicho principio activo terapéutico se selecciona de antagonista de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable; inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable; bloqueador de los canales de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable; inhibidor dual de la enzima de conversión de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable; un fármaco antidiabético; un fármaco antiobesidad; agente bloqueante de los receptores de aldosterona; agente bloqueante de los receptores de endotelina; inhibidor de la CETP; inhibidor de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa; inhibidor de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o agente bloqueante de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos; inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) y agente inotrópico.

El compuesto de pirazolina sintetizado según la presente invención posee dos o más centros quirales. La sustancia que resulta de la síntesis es un racemato. El compuesto puro enantiomérico deseado puede obtenerse mediante una resolución quiral, por ejemplo una cromatografía que tiene una fase estacionaria quiral (tal como una cromatografía de fluidos supercríticos y una fase líquida preparativa a alta presión). El producto de relleno quiral incluye pero no se

limita a Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA y Chiralpak AS-H. La pirazolina pura enantiomérica además puede derivarse como una pirazolina racémica.

5 En comparación con el compuesto en la técnica anterior, el presente compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene las siguientes ventajas:

10 (1) El presente compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una buena acción antagonística frente al receptor de aldosterona (es decir receptor de mineralocorticoides) y un buen efecto en el tratamiento y/o prevención de una lesión renal, enfermedad cardiovascular tal como hipertensión y/o enfermedad endocrina en varios mamíferos (incluyendo seres humanos).

(2) El presente compuesto tiene baja toxicidad y bajos efectos secundarios.

15 (3) El presente compuesto es fácil de preparar, tiene una buena estabilidad y propiedad física y química, y por consiguiente es apta para producirse a una escala industrial grande.

20 Los efectos ventajosos del presente compuesto se ilustrarán adicionalmente mediante el siguiente ensayo farmacológico *in vitro* el cual, sin embargo, no debe interpretarse como que el presente compuesto tenga solamente los siguientes efectos ventajosos.

Ensayo: la actividad farmacológica *in vitro* del presente compuesto

25 Muestras: los compuestos 1-23 según la presente invención, fabricados en laboratorio, sus nombres químicos y fórmulas estructurales se muestran anteriormente en el presente documento; el compuesto de fórmula V (ópticamente activo), fabricado en laboratorio, su fórmula estructural se muestra anteriormente en el presente documento.

Prueba de antagonismo del receptor de mineralocorticoides (MR)

30 Procedimientos:

35 Cada de una de las muestras, es decir, los compuestos 1-23 y el compuesto de fórmula V, se pesó con exactitud. Se añadió DMSO a cada una de las muestras para disolver la muestra. Se mezcló homogéneamente cada una de las mezclas para formularlas en una disolución madre 1000 µM. Luego se diluyó cada una de las disoluciones madres con DMSO de manera gradual hasta 200 µM, 40 µM, 8 µM, 1,6 µM, 0,3 µM, 0,06 µM y 0,01 µM.

40 Detección de luciferasa dual: se tomaron 1 µl de pBind-MR (100 ng/µl), 1 µl de pG5luc (100 ng/µl), 2,5 µl de DMEM y 0,5 µl de Fugene y se mezclaron homogéneamente. Se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min para producir una disolución de transfección. Se añadieron a cada uno de los pocillos 100 µl de 3×10<sup>5</sup> células/ml de suspensiones celulares HEK293. Tras mezclar cada una de las suspensiones celulares con la disolución de transfección homogéneamente, se incubaron las mezclas a 37°C bajo CO<sub>2</sub> al 5% en una incubadora durante 24 h.

45 Se colocaron cada uno de 1 µl de muestras en diversas concentraciones en cada uno de los pocillos de incubación. Tras 30 min, se añadió 1 µl de agonista (aldosterona al 10% en DMSO). Se incubaron las mezclas a 37°C bajo CO<sub>2</sub> al 5% en una incubadora durante 24 h.

Se midió la ruta de la señal de luciferasa de Renilla-luciérnaga mediante el sistema de prueba de gen indicador de luciferasa dual. El ensayo anterior se relegó a Shanghai ChemPartner Co. Ltd.

50 En este ensayo se midieron los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos que van a medirse (muestras) para el receptor de mineralocorticoides (es decir la concentración del compuesto que va a medirse a la que se bloquea el 50% de la activación inducida por el agonista de los receptores de mineralocorticoides, en comparación con la activación en ausencia del antagonista).

55 Resultado y conclusión

Tabla 1: la acción antagonística del presente compuesto frente al receptor de mineralocorticoides (MR)

Muestra	CI <sub>50</sub> (nM)
Compuesto 1	39,7
Compuesto 2	11,4
Compuesto 3	16,3
Compuesto 4	14,0
Compuesto 5	15,6
Compuesto 6	28,5

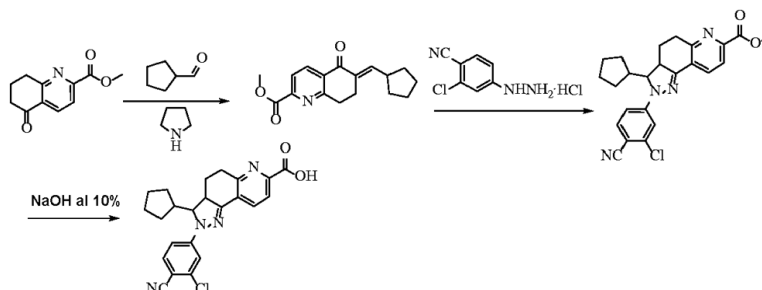
Compuesto 7	11,3
Compuesto 8	6,16
Compuesto 9	4,31
Compuesto 10	8,67
Compuesto 11	10,2
Compuesto 12	4,06
Compuesto 14	6,93
Compuesto 15	9,62
Compuesto 16	6,17
Compuesto 17	11,4
Compuesto 18	10,7
Compuesto 19	7,93
Compuesto 20	3,68
Compuesto 21	5,53
Compuesto 22	10,9
Compuesto 23	12,8
Compuesto de fórmula V	85,7

Los presente compuestos 1-23 tenían buenas acciones antagonísticas frente al receptor de mineralocorticoides, que fueron mejores que el control positivo (compuesto de fórmula V). El compuesto 20 tenía la mejor acción antagonística frente al receptor de mineralocorticoides.

5 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no debe interpretarse como que sean limitaciones al respecto.

10 En los ejemplos, los materiales de partida usados están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Jingyan Chemicals (Shanghai); Titan chemical (Shanghai); Darui (Shanghai); Ouhechem (Pekín); Tetranov Biopharm (Zhengzhou); Guanghan Bio-Tech (Sichuan); Accela ChemBio (Shanghai); Alfa Aesar (China); TCI (Shanghai), J&K (Pekín) y Bepfarm (Shanghai).

15 Ejemplo 1 Preparación de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (compuesto 1)



20 (1) Preparación de 6-(ciclopentilmetilen)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo

En un matraz de reacción seco, se disolvieron 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo (1,97 g, 9,6 mmol), ciclopentilcarbaldehído (2,05 ml, 19,20 mmol) y pirrolidina (1,6 ml, 19,39 mmol) en metanol (19 ml) a temperatura ambiente. Protegido de la luz y bajo atmósfera de nitrógeno, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua salada saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:10) para obtener un sólido de color amarillo pálido (1,589 g) con un rendimiento del 58,0%.

30 (2) Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxilato de metilo

En un matraz de reacción seco, se disolvieron 6-(ciclopentilmetilen)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo (1,552 g, 5,44 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-4-hidrazinobenzonitrilo (1,437 g, 7,04 mmol) en etanol (55 ml). Protegido de la luz y bajo atmósfera de nitrógeno, se agitó la disolución a 80°C durante 8 h y a temperatura ambiente durante 15 h, y se filtró para obtener un sólido de color amarillo pálido (0,972 g) con un rendimiento del 41,1%.

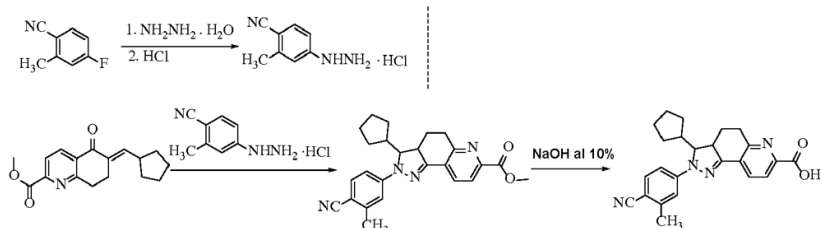
35 (3) Preparación de ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico

En un matraz de reacción seco, 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxilato de metilo (0,868 g, 2,0 mmol) y disolución acuosa de NaOH al 10% (2,4 ml, 6,0 mmol) se disolvieron en una mezcla de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la disolución a presión reducida para reducir la mitad del volumen. Se ajustó el residuo con HCl 1 M en un baño de hielo a un valor de pH de 2-3, y se filtró para obtener un sólido bruto amarillo, que luego se lavó con etanol y etil éter para obtener un sólido (0,496 g) con un rendimiento del 59,0%.

Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 421

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,45 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,22 (1H, d), 5,00 (1H, dd), 3,68 (1H, m), 3,17-2,99 (2H, m), 2,24-2,21 (1H, m), 2,10-1,92 (2H, m), 1,75-1,62 (1H, m), 1,52-1,16 (7H, m).

Ejemplo 2 Preparación de ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (compuesto 2)



(1) Preparación de clorhidrato de 4-hidrazino-2-metilbenzonitrilo

En un matraz de reacción seco, se disolvieron 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (4,055 g, 30,0 mmol) e hidrato de hidrazina (85%) (3,54 ml, 60,0 mmol) en etanol (15,9 ml). Protegido de la luz y bajo atmósfera de nitrógeno, se calentó la disolución a reflujo a 80°C durante 48 h. Se añadió agua a la disolución de reacción. Se filtró la mezcla. Se aclaró la torta filtrada con agua para producir un sólido de color amarillo pálido, que se suspendió en etil éter. Se hizo pasar gas cloruro de hidrógeno en la suspensión en un baño de hielo-sal. Se filtró la suspensión. Se aclaró la torta filtrada con etil éter para producir un sólido blanquecino (2,04 g) con un rendimiento del 37,0%.

(2) Preparación de 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxilato de metilo

En un matraz de reacción seco, se disolvieron (E)-6-(ciclopentilmetileno)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo (preparado según la etapa (1) del ejemplo 1) (0,428 g, 1,50 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazino-2-metilbenzonitrilo (0,287 g, 1,56 mmol) en etanol (20 ml). Protegido de la luz y bajo atmósfera de nitrógeno, se agitó la disolución de reacción a 80°C durante 8 h. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para producir un líquido viscoso bruto de color negro rojizo (0,698 g).

(3) Preparación de ácido 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico

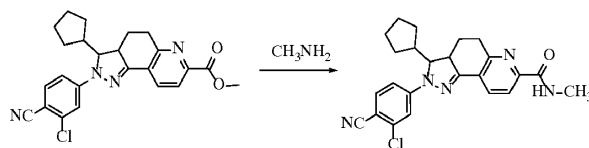
En un matraz de reacción seco, se disolvieron el 2-(4-ciano-3-metilfenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxilato de metilo bruto (0,682 g, aproximadamente 1,5 mmol) y disolución acuosa de NaOH al 10% (1,97 ml, 4,925 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (8 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para reducir el volumen a la mitad. Se ajustó el residuo con HCl 1 M en un baño de hielo a un valor de pH de 5-6, y se filtró para obtener un sólido bruto de color rojo ladrillo, que luego se lavó con metanol, etanol y acetato de etilo para producir un sólido (0,216 g) con un rendimiento del 36,0%.

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 401

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,37 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,09 (1H, d), 4,91 (1H, s a), 3,61 (1H, m), 3,14-3,10 (1H, m), 2,97-2,95 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,22 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 1,41-1,18 (7H, m).

Ejemplo 3 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 3)

55

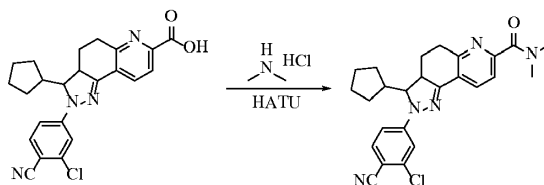


En un matraz de reacción seco, se disolvió el 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxilato de metilo bruto (preparado según la etapa (2) del ejemplo 1) (0,489 g, aproximadamente 1,1 mmol) en etanol (22 ml). Se añadió una disolución de metilamina en etanol al 27% (22,121 g) a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 22 h y se filtró para producir un sólido bruto amarillo, que se lavó con etanol para producir un producto purificado (0,436 g) con un rendimiento del 91,3%.

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O; espectro de masas (M+H): 434

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,67 (1H, d), 8,48 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,23 (1H, d), 5,01 (1H, dd), 3,69 (1H, m), 3,20-3,03 (2H, m), 2,84 (3H, d), 2,33-2,29 (1H, m), 2,11-2,09 (1H, m), 2,00-1,96 (1H, m), 1,74-1,71 (1H, m), 1,50-1,18 (7H, m).

Ejemplo 4 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N,N-dimetil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 4)

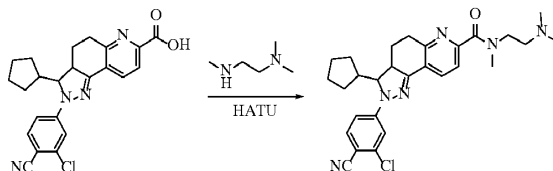


En un matraz de reacción seco, el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,4 g, aproximadamente 0,9 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,095 g, 1,17 mmol), DIEA (N,N-diisopropiletilamina, la misma a continuación) (0,18 ml, 1,04 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el mismo a continuación) (0,342 g, 0,899 mmol) se añadieron a un disolvente mixto de DMF (dimetilformamida) (6,5 ml) y diclorometano (6,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió agua. Se filtró la mezcla para obtener un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para obtener un producto purificado (0,303 g) con un rendimiento del 75,2%.

Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O; espectro de masas (M+H): 448

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,41 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,99 (1H, dd), 3,70-3,66 (1H, m), 3,07-3,00 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,29-2,26 (1H, m), 2,10-1,95 (2H, m), 1,74-1,72 (1H, m), 1,50-1,19 (7H, m).

Ejemplo 5 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 5)



En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,4 g, aproximadamente 0,9 mmol), N,N,N'-trimetiletildiamina (0,52 ml, 4,0 mmol), DIEA (0,34 ml, 1,965 mmol) y HATU (0,712 g, 1,873 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4,5 ml) y diclorometano (4,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron agua y diclorometano. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener un sólido bruto amarillo, que luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo:metanol = 10:10:1) y se concentró. Se lavó el concentrado resultante con n-hexano para obtener un producto purificado (0,176 g) con un rendimiento del 38,7%.

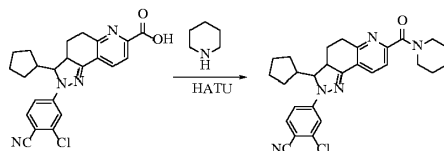
Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O; espectro de masas (M+H): 505

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,41 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,21 (1H, d), 4,99 (1H, s a), 3,67-3,58 (2H,

m), 3,07-2,96 (5H, m), 2,29 (4H, m), 2,03-1,91 (8H, m), 1,73 (1H, m), 1,47-1,23 (7H, m).

Ejemplo 6 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 6)

5



En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,4 g, aproximadamente 0,9 mmol), piperidina (0,18 ml, 1,818 mmol), DIEA (0,18 ml, 1,04 mmol) y HATU (0,342 g, 0,9 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4,5 ml) y diclorometano (4,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua. Se filtró la mezcla para obtener un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para producir un producto purificado (0,375 g) con un rendimiento del 85,4%.

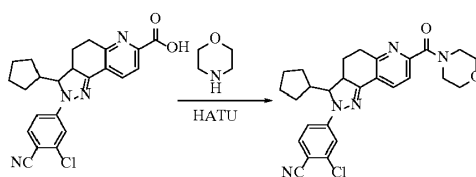
10

15 Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O; espectro de masas (M+H): 488

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,41 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,20 (1H, d), 4,99 (1H, dd), 3,67-3,51 (4H, m), 3,07-3,04 (2H, m), 2,30-2,23 (1H, m), 2,16-1,94 (2H, m), 1,78-1,68 (1H, m), 1,62-1,19 (14H, m).

Ejemplo 7 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(morfolin-4-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 7)

20



25 En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,432 g, aproximadamente 0,972 mmol), morfolina (0,11 ml, 1,263 mmol), DIEA (0,18 ml, 1,04 mmol) y HATU (0,342 g, 0,899 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4,5 ml) y diclorometano (4,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Se añadieron agua y acetato de etilo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol y etil éter para producir un producto purificado (0,371 g) con un rendimiento del 77,9%.

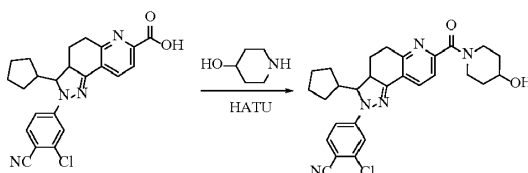
30

Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 490

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,43 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,21 (1H, d), 4,99 (1H, dd), 3,68-3,61 (5H, m), 3,60-3,46 (4H, m), 3,11-3,03 (2H, m), 2,28-2,26 (1H, m), 2,10-1,94 (2H, m), 1,76-1,72 (1H, m), 1,49-1,18 (7H, m).

Ejemplo 8 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-hidroxilpiperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 8)

40



45 En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,4 g, aproximadamente 0,9 mmol), DIEA (0,5 ml, 2,89 mmol) y HATU (1,047 g, 2,754 mmol) a DMF (4,5 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una disolución de diclorometano (9 ml) disuelto en 4-hidroxilpiperidina (0,446 g, 4,409 mmol) en un baño de hielo-sal. Tras completarse la adición gota a gota, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron agua y acetato de etilo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y agua salada saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir un sólido bruto amarillo, que se lavaron con etil éter y acetato de etilo respectivamente para producir un producto purificado

50

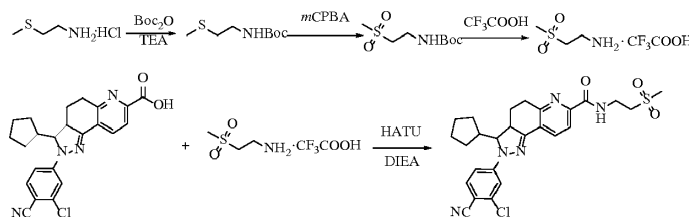


(0,217 g) con un rendimiento del 47,8%.

Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 504

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,40 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,20 (1H, d), 4,98 (1H, dd), 4,81 (1H, s), 4,03-4,02 (1H, m), 3,75-3,54 (3H, m), 3,34-3,04 (6H, m), 2,28-2,25 (1H, m), 2,10-1,95 (2H, m), 1,82-1,72 (3H, m), 1,54-1,26 (7H, m).

10 Ejemplo 9 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 9)



15 (1) Preparación de 2-(metiltio)etilcarbamato de terc-butilo

- En un matraz de reacción seco, se disolvieron clorhidrato de 2-(metiltio)etilamina (6,382 g, 50,0 mmol) y TEA (trietilamina) (13,9 ml, 100 mmol) en tetrahidrofurano (63,3 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota Boc<sub>2</sub>O (dicarbonato de di-terc-butilo) (12,3 g, 56,4 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) en un baño de hielo-sal. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadieron agua y acetato de etilo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para producir un aceite bruto incoloro (11,752 g).

(2) Preparación de 2-(metilsulfonil)etilcarbamato de terc-butilo

- 25 En un matraz de reacción seco, se disolvió el 2-(metiltio)etilcarbamato de terc-butilo bruto (2,464 g, aproximadamente 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml). A la mezcla se le añadió mCPBA al 77% (5,698 g, 25,42 mmol) en partes a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadieron agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua salada saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo para obtener un sólido blanco (0,95 g) con un rendimiento del 38,7%.

(3) Preparación de trifluoroacetato de 2-(metilsulfonil)etilamina

- 35 En un matraz de reacción seco, se disolvió 2-(metilsulfonil)etilcarbamato de terc-butilo (0,906 g, 4,06 mmol) en diclorometano (60 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (27,8 ml) a -10°C. Se agitó la mezcla durante 1,5 h, y se concentró a presión reducida para producir un aceite bruto marrón (1,258 g).

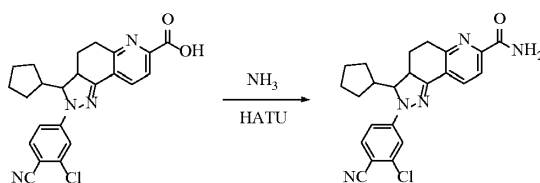
40 (4) Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-(metilsulfonil)etil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

- En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,4 g, aproximadamente 0,9 mmol), el trifluoroacetato de 2-(metilsulfonil)etilamina bruto (1,258 g, aproximadamente 4,06 mmol), DIEA (0,86 ml, 4,97 mmol), HATU (1,742 g, 4,581 mmol) y trietilamina (1,08 ml, 7,743 mmol) un disolvente mixto de DMF (4,5 ml) y diclorometano (4,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h, y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se filtró la mezcla para producir un sólido bruto amarillo, que luego se lavó con metanol para producir un producto purificado (0,378 g) con un rendimiento del 79,8%.

- 50 Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S; espectro de masas (M+H): 526

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,95 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,23 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 3,78-3,67 (3H, m), 3,43-3,39 (2H, m), 3,19-3,08 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,32-2,29 (1H, m), 2,10-1,96 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,51-1,15 (7H, m).

55 Ejemplo 10 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 10)

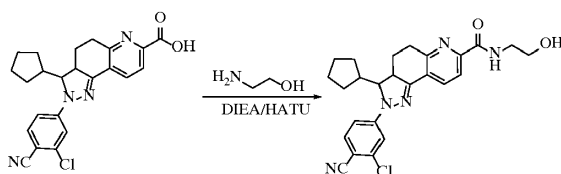


En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (compuesto 1) (0,43 g, aproximadamente 0,967 mmol), DIEA (0,77 ml, 4,45 mmol) y HATU (2,154 g, 5,665 mmol) a un disolvente mixto de DMF (3,65 ml) y diclorometano (6,8 ml). Se hizo pasar gas amoníaco a través del mismo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron agua y diclorometano. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y agua salada saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir un sólido bruto amarillo, que luego se lavó con metanol y etil éter respectivamente para producir un producto purificado (0,18 g) con un rendimiento del 44,3%.

Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O; espectro de masas (M+H): 420

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,48 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,71 (2H, d), 7,44 (1H, s), 7,22 (1H, d), 5,01 (1H, dd), 3,69 (1H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 2,30-2,28 (1H, m), 2,10-1,96 (2H, m), 1,74-1,72 (1H, m), 1,49-1,17 (7H, m).

Ejemplo 11 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-(2-hidroxiethyl)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 11)



En un matraz de reacción seco, se añadieron el ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico bruto (0,4 g, aproximadamente 0,9 mmol), etanolamina (0,35 ml, 5,8 mmol), DIEA (0,68 ml, 3,93 mmol) y HATU (1,466 g, 3,856 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4,5 ml) y diclorometano (4,5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 días y a 30°C durante 16 h. Se añadieron agua y diclorometano. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y agua salada saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir un sólido bruto amarillo, que se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener un producto purificado (80 mg) con un rendimiento del 19,2%.

Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 464

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,61 (1H, t), 8,49 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,23 (1H, d), 5,01 (1H, dd), 4,83 (1H, t), 3,70-3,62 (1H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,24-3,08 (2H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 2,15-1,97 (3H, m), 1,72 (1H, m), 1,49-1,23 (8H, m).

Ejemplo 12 Preparación de 2-cloro-4-[(3S,3aR)-3-ciclopentil-7-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il]benzocitrilo (compuesto 12)

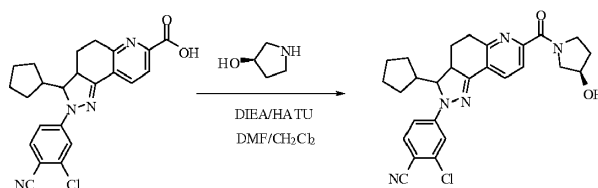
Resolución quiral de la mezcla racémica del compuesto 8 producido (3S,3aR)-2-cloro-4-(-3-ciclopentil-7-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzocitrilo. El valor de ee fue del 96,9%. La rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> fue de +1220,0° a +1250,0° (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las condiciones de resolución específica para cromatografía de fluidos supercrítica fueron ChiralPak AD-H, 300x50mm, 50% de metanol/dióxido de carbono supercrítico, 130 ml/min. Tiempo de retención t<sub>R</sub> = 13,2 min.

Ejemplo 13 Preparación de 2-cloro-4-[(3R,3aS)-3-ciclopentil-7-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il]benzocitrilo (compuesto 13)

Resolución quiral de la mezcla racémica del compuesto 8 producido (3R,3aS)-2-cloro-4-(-3-ciclopentil-7-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzocitrilo. El valor de ee fue del 99%. La rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> fue de -1220,0° a -1250,0° (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Las condiciones de resolución específica para cromatografía de fluidos supercrítica fueron ChiralPak AD-H, 300x50mm, 50% de metanol/dióxido de carbono supercrítico, 130 ml/min. Tiempo de retención t<sub>R</sub> = 9,6 min.

Ejemplo 14 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzocnitrilo (compuesto 14)

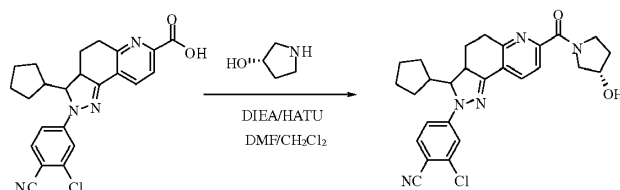


5 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), (R)-3-hidroxi-pirrolidina (0,113 g, 1,3 mmol), DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró la disolución a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para obtener un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para obtener un producto purificado (0,301 g) con un rendimiento del 61,4%.

Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 490,2

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,42 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,21 (1H, d), 5,10-4,85 (2H, m), 4,42-4,16 (1H, m), 3,81-3,40 (5H, m), 3,20-2,95 (2H, m), 2,36-1,66 (6H, m), 1,63-1,12 (7H, m).

Ejemplo 15 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzocnitrilo (compuesto 15)

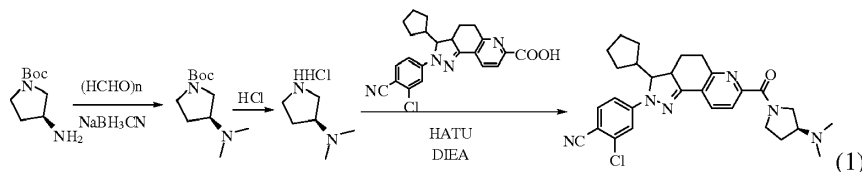


25 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), (S)-(-)-3-hidroxi-pirrolidina (0,113 g, 1,3 mmol), DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para obtener un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para obtener un producto purificado (0,22 g) con un rendimiento del 44,9%.

30 Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 490,2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,42 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,21 (1H, d), 5,10-4,87 (2H, m), 4,40-4,18 (1H, m), 3,82-3,40 (5H, m), 3,20-2,95 (2H, m), 2,36-1,66 (6H, m), 1,60-1,15 (7H, m).

Ejemplo 16 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzocnitrilo (compuesto 16)



40 Preparación de (S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de butilo

A un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml seco se le añadieron metanol absoluto (40 ml), y luego los materiales de partida (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de butilo (1,86 g, 10 mmol), paraformaldehído (3 g), sulfato de magnesio anhidro (2,5 g), ácido acético (1,2 g) y cianoborohidruro de sodio (2,5 g, 39,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió el sistema de reacción en agua para extinguirlo, se concentró a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, se concentró la fase orgánica combinada a presión reducida para obtener un producto viscoso bruto amarillo (4,0 g).

(2) Preparación de clorhidrato (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

En un matraz de reacción seco, se añadió el (S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de butilo bruto (2,0 g) obtenido en la etapa anterior a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Se hizo pasar gas HCl a través del mismo durante 3 h. Se concentró la disolución a presión reducida para obtener un material viscoso bruto amarillo (1,6 g).

5 (3) Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((S)-3-(N,N-dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo

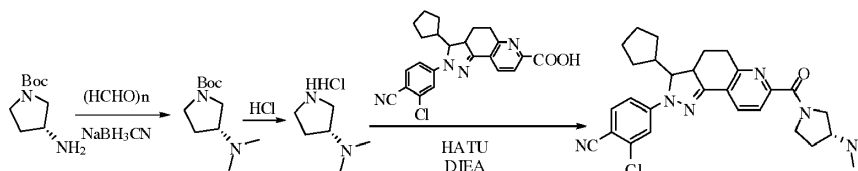
10 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (421 mg, 1,0 mmol), el clorhidrato de (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina bruto (520 mg) obtenido en la etapa anterior, DIEA (1,0 ml, 5,74 mmol), DMF (10 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y HATU (418 mg, 1,1 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la disolución a presión reducida. Se vertió el residuo en agua y se filtró para obtener un sólido amarillo (400 mg), que se lavó con metanol y agua varias veces para producir un producto purificado (181 mg) con un rendimiento del 35,0%.

15 Fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O; espectro de masas (M+H): 517,3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,42 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,67-7,61 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,21 (1H, d), 4,99 (1H, dd), 3,86-3,62 (5H, m), 3,15-2,97 (3H, m), 2,31-1,92 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,79-1,66 (2H, m), 1,56-1,12 (7H, m).

20

Ejemplo 17 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 17)



25

(1) Preparación de (R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de butilo

30 A un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml seco se le añadieron metanol absoluto (40 ml), (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de butilo (1,86 g, 1,0 mmol), paraformaldehído (3 g), sulfato de magnesio anhidro (2,5 g), ácido acético (1,2 g) y cianoborohidruro de sodio (2,5 g, 39,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió el sistema de reacción en agua para extinguirlo. Se concentró la disolución a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada, y se concentró a presión reducida para obtener un producto viscoso bruto amarillo (3,8 g).

35

(2) Preparación de clorhidrato de (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

40 En un matraz de reacción seco, se añadió el (R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxilato de butilo bruto (2,0 g) obtenido en la etapa anterior a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Se hizo pasar gas HCl a través del mismo durante 3 h. Se concentró la disolución a presión reducida para obtener un material viscoso bruto amarillo (1,5 g).

45

(3) Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo

50 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (421 mg, 1,0 mmol), el clorhidrato de (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina bruto (1,0 g) obtenido en la etapa anterior, DIEA (1,5 ml, 8,61 mmol), DMF (10 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y HATU (418 mg, 1,1 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la disolución a presión reducida. Se vertió el residuo en agua y se filtró para obtener un sólido amarillo (500 mg), que luego se lavó con metanol y agua para producir un producto purificado (350 mg) con un rendimiento del 67,7%.

55

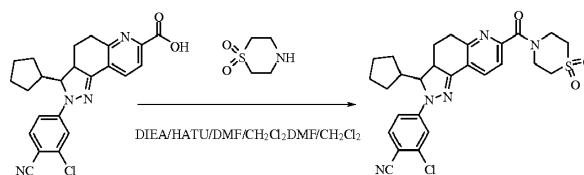
Fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O; espectro de masas (M+H): 517,3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,42 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,68-7,61 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,21 (1H, d), 5,00 (1H, m), 3,91-3,60 (4H, m), 3,56-3,42 (2H, m), 3,18-2,98 (2H, m), 2,30-1,88 (10H, m), 1,83-1,64 (2H, m), 1,62-1,10 (7H, m).

60

Ejemplo 18 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 18)

60

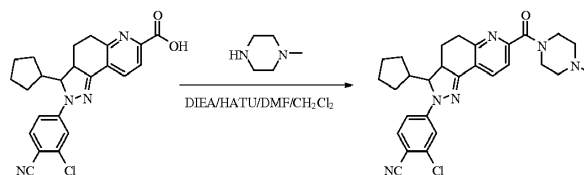


En un matraz de reacción seco, ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), clorhidrato de tiomorfolina-1,1-dióxido (0,223 g, 1,3 mmol), DIEA (0,26 ml, 1,49 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) se añadieron a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para producir un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para obtener un producto purificado (0,410 g) con un rendimiento del 76,2%.

Fórmula molecular:  $C_{27}H_{28}ClN_5O_3S$ ; espectro de masas (M+H): 538,2

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,46 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,21 (1H, d), 5,00 (1H, dd), 4,02-3,98 (2H, m), 3,92-3,78 (2H, m), 3,74-3,62 (1H, m), 3,31-3,22 (3H, m), 3,14-2,98 (2H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,16-1,89 (2H, m), 1,77-1,65 (1H, m), 1,58-1,14 (8H, m).

**Ejemplo 19 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 19)**

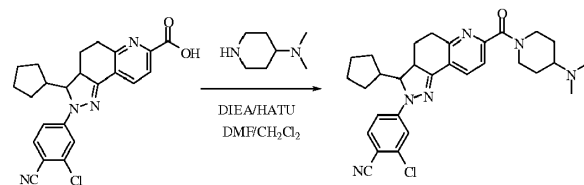


En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), 1-metilpiperazina (144 mg, 1,437 mmol), DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para producir un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para obtener un producto purificado (0,253 g) con un rendimiento del 50,3%.

Fórmula molecular:  $C_{28}H_{31}ClN_6O$ ; espectro de masas (M+H): 503,3

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,45 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,21 (1H, d), 5,01 (1H, dd), 4,14-4,06 (1H, m), 3,72-3,65 (2H, m), 3,20-2,96 (7H, m), 2,69 (3H, s), 2,35-2,23 (1H, m), 2,16-1,90 (2H, m), 1,80-1,66 (1H, m), 1,58-1,12 (8H, m).

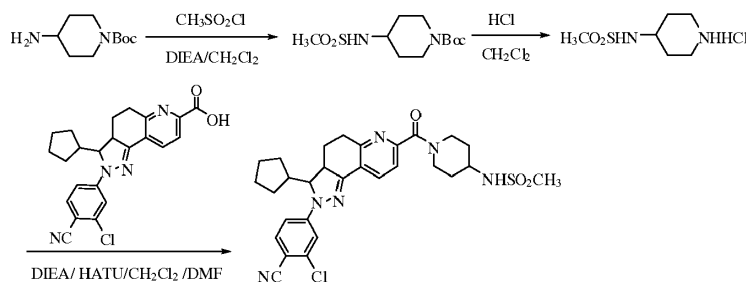
**Ejemplo 20 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-N,N-dimetilaminopiperidin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzonitrilo (compuesto 20)**



En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), 4-dimetilaminopiperidina (0,167 g, 1,3 mmol), DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido resultante con agua y metanol para obtener un sólido amarillo (0,317 g) con un rendimiento del 59,7%.

Fórmula molecular:  $C_{30}H_{35}ClN_6O$ ; espectro de masas (M+H): 531,3

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,43 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,21 (1H, d), 5,14-4,85 (1H, m), 4,67-4,40 (1H, m), 3,90-3,78 (1H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 3,15-2,97 (4H, m), 2,87-2,76 (1H, m), 2,58 (6H, s), 2,35-2,21 (1H, m), 2,19-1,65 (6H, m), 1,61-1,15 (8H, m).

Ejemplo 21 Preparación de N-(1-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carbonil)piperidin-4-il)metanosulfonamida (compuesto 21)

5

## (1) Preparación de 4-(metilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de butilo

En un matraz de reacción seco, se añadieron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de butilo (2,0 g, 10,0 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,77 ml, 10 mmol) y DIEA (2,6 ml, 15 mmol) a diclorometano (40 ml). Se agitó la mezcla en un baño de hielo-agua durante 2 h. La CL-EM mostró que se formó el producto y se agotaron los reactivos. Se concentró la disolución a presión reducida para producir un aceite amarillo. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2) para obtener un sólido blanco (2,67 g) con un rendimiento del 96,0%.

10

15

## (2) Preparación de clorhidrato de N-piperidin-4-ilmetanosulfonamida

En un matraz de reacción seco, se disolvió 4-(metilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de butilo (2,53 g, 9,1 mmol) en un disolvente mixto de diclorometano (20 ml) y metanol (5 ml). Se hizo pasar gas HCl seco a través del mismo a temperatura ambiente durante 2 h, y se formó un sólido blanco. Se filtró la mezcla y se lavó con diclorometano y etil éter anhidro, y se secó para obtener un sólido pulverulento blanco (1,88 g) con un rendimiento del 96,3%.

20

## (3) Preparación de N-(1-(2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carbonil)piperidin-4-il)metanosulfonamida

25

En un matraz de reacción seco, se añadieron 2-cloro-4-(3-cloro-5-ciclopentil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzocnitrilo (420 mg, 1 mmol), clorhidrato de N-piperidin-4-ilmetanosulfonamida (280 mg, 1,30 mmol), DIEA (0,52 ml, 3 mmol) y HATU (418 mg, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y DMF (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La CL-EM monitorizó que se agotaron los materiales de partida. Se evaporó la disolución a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir un sólido pulverulento amarillo, que se lavó con agua y etil éter anhidro para obtener un sólido pulverulento amarillo (532 mg) con un rendimiento del 91,74%.

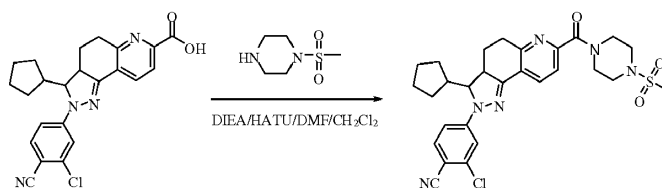
30

35

Fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S; espectro de masas (M+H): 581,3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,41 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,54-7,38 (2H, m), 7,20 (2H, d), 4,99 (1H, dd), 4,42-4,21 (1H, m), 3,74-3,58 (2H, m), 3,52-3,41 (1H, m), 3,20-2,97 (4H, m), 2,94 (3H, s), 2,33-2,20 (1H, m), 2,14-1,90 (3H, m), 1,86-1,67 (2H, m), 1,56-1,15 (9H, m).

40

Ejemplo 22 Preparación de 2-cloro-4-(3-ciclopentil-7-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-carbonil)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-2-il)benzocnitrilo (compuesto 22)

45

En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), 1-metilsulfonilpiperazina (0,214 g, 1,303 mmol), DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para producir un sólido bruto de color verde amarillento, que se lavó con metanol para producir un

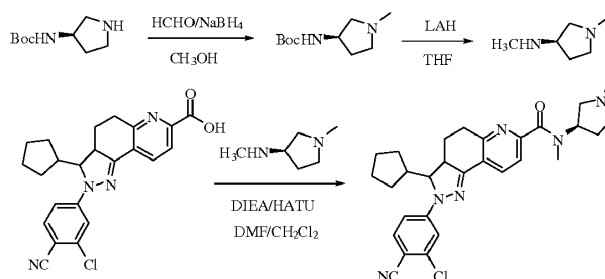
50

producto purificado (0,325 g) con un rendimiento del 57,3%.

Fórmula molecular:  $C_{28}H_{31}ClN_6O_3S$ ; espectro de masas (M+H): 567,3

- 5  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,44 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,21 (1H, d), 5,00 (1H, dd), 3,80-3,64 (3H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 3,26-3,20 (2H, m), 3,17-3,05 (3H, m), 2,92 (3H, s), 2,34-2,24 (1H, m), 2,15-1,90 (2H, m), 1,78-1,65 (1H, m), 1,60-1,13 (8H, m).

10 Ejemplo 23 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-metil-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 23)



15 (1) Preparación de (R)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 15 En un matraz de reacción seco, se disolvieron (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (5,774 g, 31,0 mmol) y disolución de formaldehído (37%, 6,82 ml) en metanol (124 ml) bajo una protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (3,518 g, 93,0 mmol) en partes en un baño de hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y se concentró la disolución a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para producir un sólido blanco (3,685 g) con un rendimiento del 59,4%.

25 (2) Preparación de (R)-N,1-dimetilpirrolidin-3-amina

- 30 En un matraz de reacción seco, se disolvió (R)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,563 g, 7,80 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,186 g, 31,2 mmol) en partes a  $-6^\circ C$ . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y luego se calentó hasta  $68^\circ C$  durante 2 h. Se añadió una pequeña cantidad de agua a la disolución de reacción. Se filtró la mezcla. Se sometió el filtrado a evaporación rotatoria para producir un líquido oleoso de color amarillo pálido (0,416 g) con un rendimiento del 46,7%.

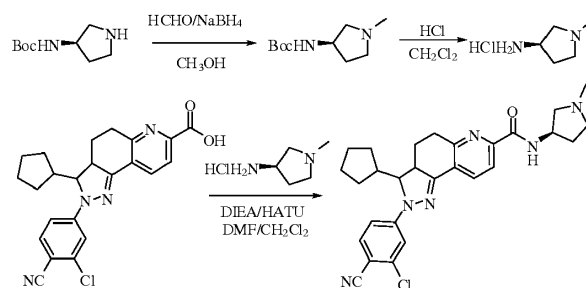
35 (3) Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-metil-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

- 40 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), (R)-N,1-dimetilpirrolidin-3-amina (0,308 g, 2,697 mmol), DIEA (0,4 ml, 2,30 mmol) y HATU (0,836 g, 2,2 mmol) a un disolvente mixto de DMF (3 ml) y diclorometano (6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se lavó la mezcla con agua, y se purificó mediante una cromatografía preparativa para producir un producto purificado como un sólido de color amarillo pálido (80 mg) con un rendimiento del 15,5%.

Fórmula molecular:  $C_{29}H_{33}ClN_6O$ ; espectro de masas (M+H): 517,5

- 45  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,45 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,59-7,48 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,22 (1H, d), 5,07-4,96 (1H, m), 3,80-3,58 (3H, m), 3,20-2,75 (9H, m), 2,32-1,85 (6H, m), 1,80-1,66 (1H, m), 1,62-1,14 (8H, m).

50 Ejemplo 24 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 24)



## (1) Preparación de (R)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

5 Este procedimiento fue el mismo que en el ejemplo 23-1.

## (2) Preparación de clorhidrato de (R)-1-metilpirrolidin-3-amina

10 En un matraz de reacción seco, se disolvió (R)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (2,003 g, 10,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Se hizo pasar gas HCl a través del mismo. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida para producir un sólido bruto blanco (1,931 g).

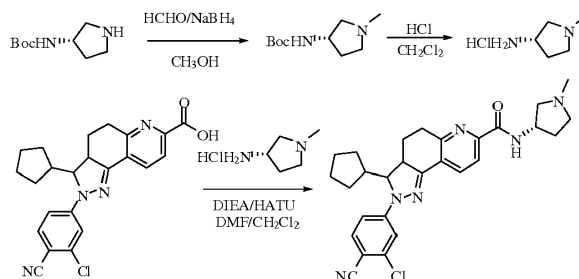
## (3) Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

15 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), el clorhidrato de (R)-1-metilpirrolidin-3-amina bruto (0,252 g), DIEA (0,26 ml, 1,5 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para obtener un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para producir un producto purificado (0,28 g) con un rendimiento del 55,7%. Fórmula molecular:  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}$ ; espectro de masas (M+H): 503,3

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9,02 (1H, s), 8,51 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,30-7,18 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 4,78-4,61 (1H, m), 3,75-3,65 (2H, m), 3,26-3,05 (5H, m), 2,88 (3H, s), 2,37-2,26 (1H, m), 2,18-1,89 (4H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,56-1,12 (7H, m).

Ejemplo 25 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 25)

30



## (1) Preparación de (S)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

35 En un matraz de reacción seco, se disolvieron (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (5,774 g, 31,0 mmol) y disolución de formaldehído (6,82 ml, 37%) en metanol (124 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (3,518 g, 93,1 mmol) en partes en un baño de hielo. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la disolución de reacción. Tras la evaporación rotatoria, se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

40 Se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua salada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para producir un sólido de color amarillo pálido (4,037 g) con un rendimiento del 65%.

## (2) Preparación de clorhidrato de (S)-1-metilpirrolidin-3-amina

45 En un frasco de reacción seco, se disolvió (S)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (2,003 g, 10,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Se hizo pasar gas HCl a través del mismo. Se agitó la disolución de reacción a temperatura



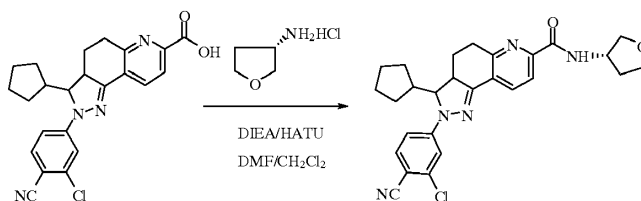
ambiente durante 1 h, y se concentró la disolución a presión reducida para producir un sólido bruto blanco (1,801 g).

(3) Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida

5 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), el clorhidrato de (S)-1-metilpirrolidin-3-amina bruto (0,235 g), DIEA (0,26 ml, 1,5 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para producir un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para producir un producto purificado (0,13 g) con un rendimiento del 25,8%. Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O; espectro de masas (M+H): 503,3

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,02 (1H, s), 8,51 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,30-7,14 (1H, m), 5,02 (1H, dd), 4,77-4,61 (1H, m), 3,74-3,65 (2H, m), 3,27-3,03 (5H, m), 2,88 (3H, s), 2,34-2,27 (1H, m), 2,15-1,90 (4H, m), 1,77-1,68 (1H, m), 1,57-1,13 (7H, m).

15 Ejemplo 26 Preparación de 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-N-((S)-tetrahidrofurano-3-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxamida (compuesto 26)

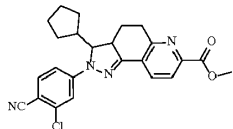
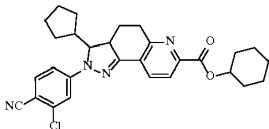
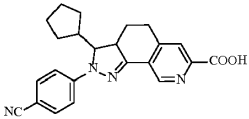
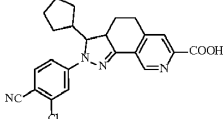
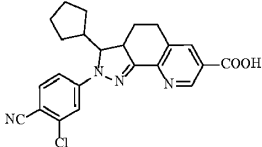
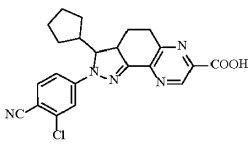
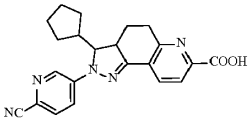
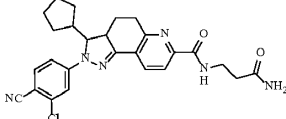
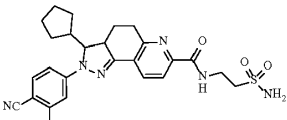
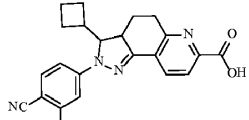
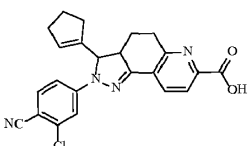
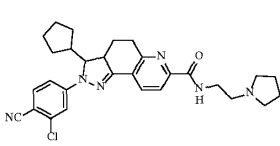
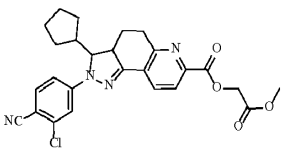
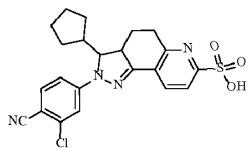
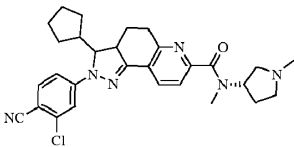
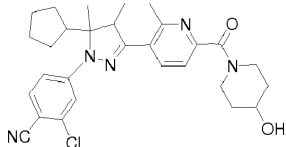


25 En un matraz de reacción seco, se añadieron ácido 2-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopentil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-carboxílico (0,421 g, 1,0 mmol), clorhidrato de (S)-tetrahidrofurano-3-amina (0,161 g, 1,3 mmol), DIEA (0,26 ml, 1,5 mmol) y HATU (0,418 g, 1,1 mmol) a un disolvente mixto de DMF (4 ml) y diclorometano (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo. Se filtró la mezcla para producir un sólido bruto amarillo, que se lavó con metanol para producir un producto purificado (0,363 g) con un rendimiento del 74,1%. Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; espectro de masas (M+H): 490,2

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,63 (1H, d), 8,49 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 5,02 (1H, dd), 4,62-4,41 (1H, m), 3,94-3,79 (2H, m), 3,78-3,57 (3H, m), 3,26-3,16 (1H, m), 3,14-2,99 (1H, m), 2,37-1,87 (5H, m), 1,79-1,65 (1H, m), 1,58-1,16 (7H, m).

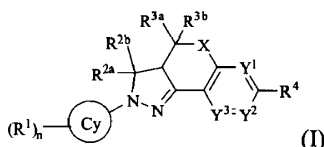
35 Según los procedimientos anteriormente mencionados, también se prepararon los siguientes compuestos:

N.º	Fórmula estructural	N.º	Fórmula estructural
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

			
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que X es NR<sup>5a</sup> o CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, en la que R<sup>5a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub> o alquinilo C<sub>3-6</sub>;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente N o CR<sup>5</sup>, al menos uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> es N;

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcoxicarboniloxilo C<sub>1-6</sub>, n es 0-4, en la que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcoxicarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcoxicarboniloxilo C<sub>1-6</sub>,

dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcoxicarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, fenilo o grupo heterocíclico de 3-8 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> o C(O)NHS(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o grupo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, pirrolidinilo, OR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o fenilo, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de

3-8 miembros, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

5 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

Cy es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, grupo heterocíclico de 5-7 miembros o arilo;

p es un número entero de 0-6 y

10

q es un número entero de 0-2.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 en el que X es NR<sup>5a</sup> o CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, en el que R<sup>5a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub> o alquinilo C<sub>3-6</sub>;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente N o CR<sup>5</sup>, al menos uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> es N;

20 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcoxycarboniloxilo C<sub>1-6</sub>, n es 0-4, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

25

dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcoxycarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

30

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, grupo sulfónico, carbamoilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcoxycarboniloxilo C<sub>1-6</sub>,

35

dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcoxycarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

40

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, fenilo o grupo heterocíclico de 3-8 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

50

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y cicloalcoxilo C<sub>3-8</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

55

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> o C(O)NHS(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>;

60

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo heterocíclico de 3-8 miembros o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, pirrolidinilo, OR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>,

65

$S(O)_qR^{10}$ ,  $S(O)_qNR^{11}R^{12}$  y  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o fenilo, en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3-8 miembros, dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo y grupo heterocíclico de 3-8 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son respectiva e independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

Cy es cicloalquilo  $C_{3-8}$ , grupo heterocíclico de 5-7 miembros o arilo;

p es un número entero de 0-6 y

q es un número entero de 0-2.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

X es  $CH_2$ ;

$Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  son respectiva e independientemente N o  $CR^5$ , al menos uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  es N;

$R^5$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ , dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

$R^1$  es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , alcocarbonilo  $C_{1-6}$  o alcocarboniloxilo  $C_{1-6}$ , n es un número entero de 0-4, en el que  $R^1$  puede ser idéntico o diferente,

dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilacilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , alcocarbonilo  $C_{1-6}$  y alcocarboniloxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

$R^{2a}$  es hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{5-7}$ , fenilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{5-7}$ , fenilo y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ , dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$  pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

$R^4$  es hidrógeno o  $(CH_2)_pR^6$ ,  $R^6$  es  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $NR^8C(O)R^7$ ,  $S(O)_qR^7$ ,  $S(O)_qOR^7$ ,  $NHC(O)NR^8R^9$ ,  $S(O)_qNR^8R^9$ ,  $NR^8S(O)_qR^7$  o  $C(O)NHS(O)_qR^7$ ;

$R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 4-7 miembros, cicloalquilo  $C_{4-7}$  o alquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 4-7 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 4-7 miembros, dichos alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{4-7}$  y grupo heterocíclico de 4-7 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{10}$ ,  $S(O)_qR^{10}$ ,  $S(O)_qNR^{11}R^{12}$  y  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo  $C_{1-6}$  que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo o piridinilo;

p es un número entero de 0-4 y

q es un número entero de 0-2.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5

X es CH<sub>2</sub>;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente N o CR<sup>5</sup>, al menos uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> es N;

10

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

15

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub> o alcocicarboniloxilo C<sub>1-6</sub>, n es un número entero de 0-3, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

20

dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilacilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub> y alcocicarboniloxilo C<sub>1-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

25

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos uno de O, S y N, dichos cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

30

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dichos alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

35

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>;

40

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

45

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo o piridinilo;

50

p es un número entero de 0-3 y

q es un número entero de 0-2.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

55

en el que X es CH<sub>2</sub>;

Y<sup>1</sup> es N;

60

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente CR<sup>5</sup>;

65

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-7</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino

C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> o alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub>, n es 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

5 dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> y alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

10 R<sup>2a</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> o fenilo, dichos cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y fenilo pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>;

20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

25 R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

30 Cy es fenilo o piridinilo;

p es 0, 1 ó 2 y

q es 0, 1 ó 2.

35 6. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es CH<sub>2</sub>;

40 Y<sup>1</sup> es N;

Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente CR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, carboxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carboximetilo o aminometilo;

45 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub> o di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, n es 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

50 dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: fluoro, cloro, ciano, hidroxilo y carboxilo;

55 R<sup>2a</sup> es hidrógeno, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, dichos ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o carboximetilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>;

60 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

65

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo  $C_{1-4}$  que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

5 Cy es fenilo;

p es 0 ó 1 y

q es 0, 1 ó 2.

10 7. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en el que X es  $CH_2$ ;

15  $Y^1$  es N;

$Y^2$  e  $Y^3$  son CH;

20  $R^1$  es halógeno, ciano o alquilo  $C_{1-3}$ , n es 2, en el que  $R^1$  puede ser idéntico o diferente;

$R^{2a}$  es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 4-fluorofenilo;

$R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son respectiva e independientemente hidrógeno o metilo;

25  $R^4$  es  $C(O)OR^7$  o  $C(O)NR^8R^9$ ;

30  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo  $C_{1-3}$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo  $C_{1-3}$  y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{10}$ ,  $S(O)_qR^{10}$  y  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$ ;

35  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo  $C_{1-4}$  que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

Cy es fenilo y

40 q es 0, 1 ó 2.

8. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en el que X es  $CH_2$ ;

45  $Y^1$  es N;

$Y^2$  e  $Y^3$  son CH;

50  $R^1$  es halógeno, ciano o alquilo  $C_{1-3}$ , n es 2, en el que  $R^1$  puede ser idéntico o diferente;

$R^{2a}$  es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 4-fluorofenilo;

55  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son respectiva e independientemente hidrógeno o metilo;

$R^4$  es  $C(O)OR^7$  o  $C(O)NR^8R^9$ ;

60  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son respectiva e independientemente hidrógeno, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo  $C_{1-3}$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo  $C_{1-3}$  y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}S(O)_qR^{10}$  o  $S(O)_qR^{10}$ ;

65 en el que dicho grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

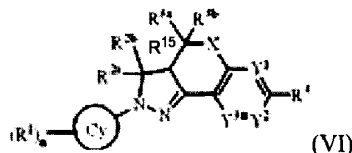


R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectivamente e independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

Cy es fenilo y

5 q es 2.

9. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



10

en la que X es CH<sub>2</sub>;

Y<sup>1</sup> es N;

15 Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son respectiva e independientemente CR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-7</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo y amino;

20

R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, nitro, carboxilo, grupo sulfónico, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> o alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub>, n es 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> puede ser idéntico o diferente,

25

dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub> y alquilcarboniloxilo C<sub>1-4</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo y amino;

30

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> o fenilo, dichos cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y fenilo pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

35

R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>15</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>4-6</sub> pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano y carboxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>7</sup>;

40

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, grupo heterocíclico de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar un grupo heterocíclico de 5-6 miembros o grupo oxo-heterocíclico de 5-6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> y grupo heterocíclico de 5-6 miembros pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

45

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> que no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y carboxilo;

50

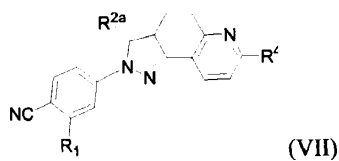
Cy es fenilo o piridinilo;

p es 0, 1 ó 2 y

55

q es 0, 1 ó 2.

10. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que, R<sup>2a</sup> es ciclopentilo o 4-fluorofenilo;

5 R<sup>4</sup> es C(O)OH o C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, morfolina o dioxotiomorfolina, dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, morfolina y dioxotiomorfolina pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, etilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

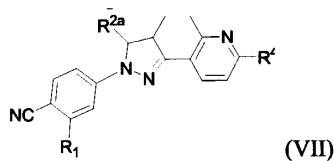
10

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, o etilo y

q es 2.

15

11. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



20

en la que, R<sup>2a</sup> es ciclopentilo o 4-fluorofenilo;

R<sup>4</sup> es C(O)OH o C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, tetrahydrofurano o 1-metilpirrolidina, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos, pueden formar piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, morfolina o dioxotiomorfolina, dichos alquilo C<sub>1-3</sub>, piperidina, piperazina, pirrolidina, furano, morfolina y dioxotiomorfolina pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, etilo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup> o S(O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>;

25

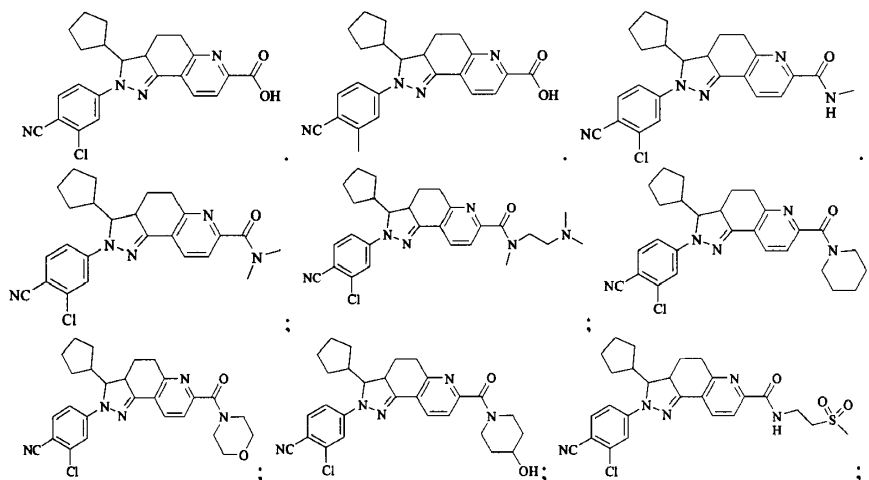
30

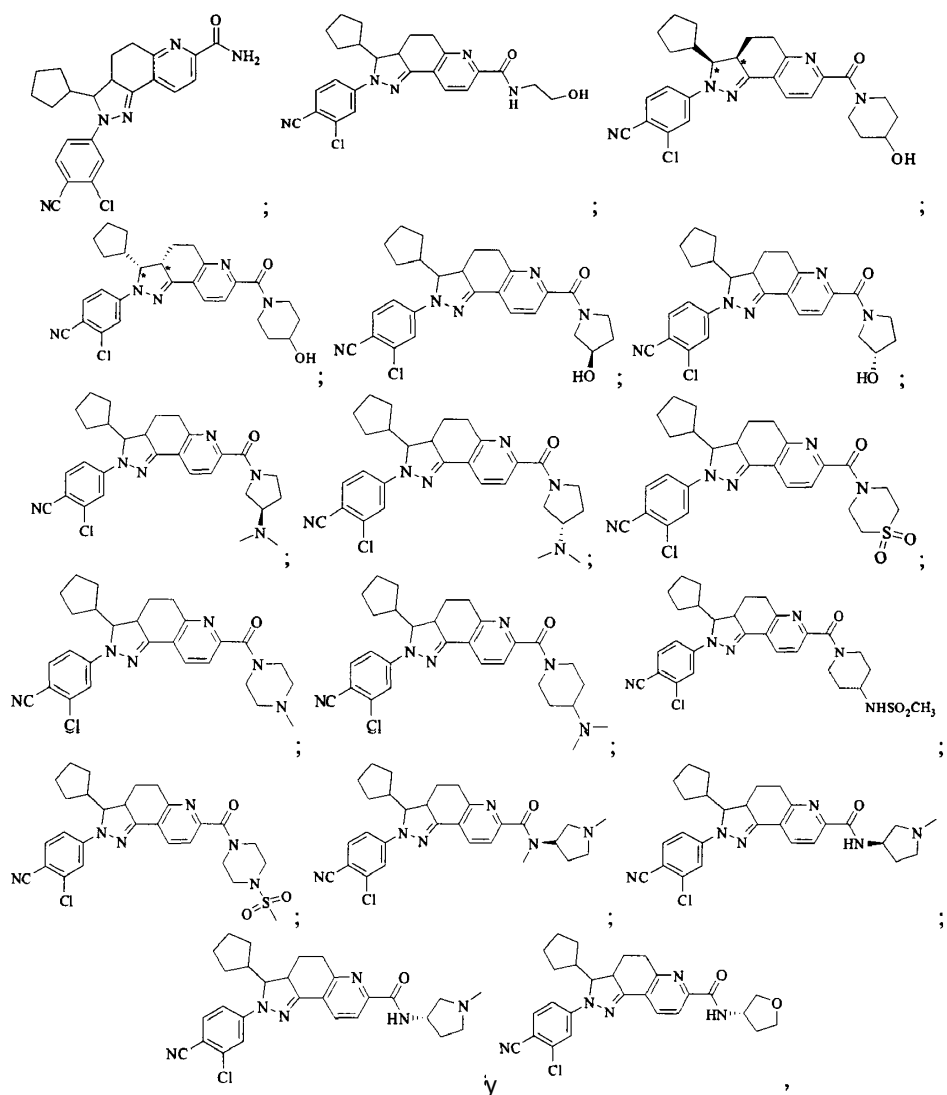
R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son respectiva e independientemente hidrógeno, metilo, o etilo y

q es 2.

35

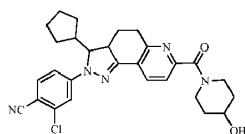
12. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:





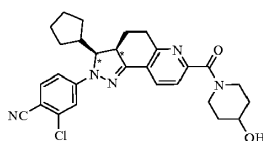
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 13. Compuesto, según la reivindicación 12 de fórmula:



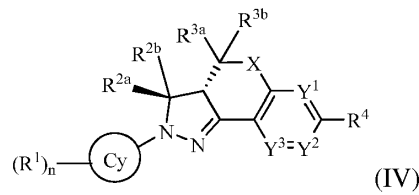
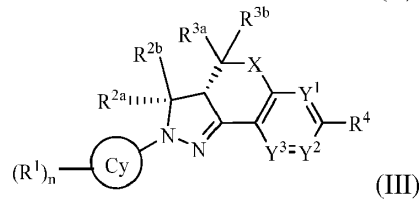
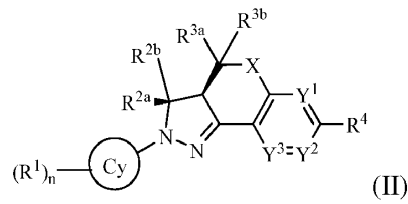
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 14. Compuesto, según la reivindicación 12 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



o

5

en las que, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, Cy y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

16. Preparación farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de una lesión renal y/o una enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, miocarditis, fibrosis cardiovascular, disfunción de los barorreceptores, líquido en exceso y arritmia, o una enfermedad endocrina, incluyendo aldosteronismo primario/secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing y síndrome de Bartter.

18. Combinación farmacéutica, que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más principios activos terapéuticos, en la que dicho principio activo terapéutico se selecciona de antagonista de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable; inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable; bloqueador de los canales de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable; inhibidor dual de la enzima de conversión de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable; un fármaco antidiabético; un fármaco antiobesidad; agente bloqueante de los receptores de aldosterona; agente bloqueante de los receptores de endotelina; inhibidor de la CETP; inhibidor de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa; inhibidor de los receptores β-adrenérgicos o agente bloqueante de los receptores α-adrenérgicos; inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) y agente inotrópico.