

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 578**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 451/06** (2006.01)

**C07D 453/04** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2007 E 07751888 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1989185**

54 Título: **Compuestos terapéuticos**

30 Prioridad:

**28.02.2006 US 777332 P**

**16.02.2007 US 890455 P**

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

**16.10.2013**

73 Titular/es:

**DART NEUROSCIENCE (CAYMAN) LTD (100.0%)**  
**4th Floor, Queensgate House, 113 South Church**  
**Street, PO Box 1994**  
**Grand Cayman, KY 1104, KY**

72 Inventor/es:

**ZHOU, XIANBO;**  
**SCOTT, RODERICK E.M.;**  
**BOURTCHOULADZE, RUSIKO;**  
**KAPLAN, ALAN P.;**  
**KEENAN, TERENCE P. y**  
**MCRINER, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 425 578 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

Compuestos terapéuticos.

**Antecedentes de la invención**

- 5 La monoamina oxidasa (MAO, EC 1.4.3.4) es una enzima metabólica dependiente de flavina responsable de la desaminación oxidativa tanto de neurotransmisores aminérgicos endógenos como de aminas xenobióticas. Existen dos isoformas presentadas de la MAO, MAO-A y MAO-B, que surgen de dos genes independientes (Bach, y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85, 4934-4938). Ambas formas de la MAO están distribuidas en diversos tejidos en cantidades variables en todo el organismo; en el cerebro humano, la MAO-B está presente a un grado mayor que la MAO-A (Saura, y col., Neuroscience, 1996, 70, 755-774).
- 10 La MAO-A tiene mayor selectividad por serotonina y adrenalina mientras que la MAO-B es selectiva para tiramina y fenetilamina aunque ambas isoformas metabolizarán la dopamina. Estudios han demostrado que el nivel de actividad MAO-B en el cerebro aumenta con la edad (Fowler, y col., J. Neural Transm., 1980, 49, 1-20). El proceso de desaminación oxidativa, que produce tanto peróxido como aldehídos como subproductos, también se ha asociado con un aumento en el daño oxidativo en el cerebro, especialmente a neuronas dopaminérgicas, exacerbando potencialmente la degeneración neuronal asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. También existen informes de que el nivel de actividad MAO-B presente es mayor en
- 15 pacientes con enfermedad de Alzheimer que puede estar ligado a la alteración cognitiva aumentada de pacientes de Alzheimer (Dostert, y col., Biochem. Pharmacol., 1989, 38, 555-561; y Emilsson, y col., Neuroscience Letters, 2002, 326, 56-60). Esta vinculación entre el estrés oxidativo y el progreso del daño neuronal sugiere que la inhibición de la MAO-B minimizará los efectos degenerativos de estas dos enfermedades, presumiblemente evitando el metabolismo de monoaminas en el cerebro. Además, el aumento relativo en los niveles de dopamina, debido a la inhibición de su metabolismo, puede tener efectos sobre la regulación corriente debajo de la función cognitiva asociada a la plasticidad, que puede ayudar a reparar, no simplemente impedir, el progreso de estas enfermedades.
- 25 El uso de inhibidores selectivos de la MAO-B para enfermedades neurológicas se conoce desde hace algún tiempo (Bentue-Ferrer, y col., CNS Drugs, 1996, 6,217-236). Los antiguos inhibidores de la MAO para el tratamiento de la depresión eran inhibidores irreversibles con selectividad mínima por la MAO-B frente a la MAO-A. Esto puede ser problemático debido a los potenciales efectos secundarios asociados tanto con la posterior incapacidad de la enzima inhibida de forma irreversible de metabolizar eficazmente las aminas ingeridas asociada con eventos cardiovasculares (el "efecto queso") como con el potencial de interacciones fármaco-fármaco con otros fármacos que se metabolizan por la MAO-B. Los fármacos más recientes, incluyendo selegilina y rasagilina, aunque aún son
- 30 inhibidores irreversibles, tienen mayor selectividad por la MAO-B, y tienen mejores perfiles de efectos secundarios (Chen y Swope, J Clin Pharmacol. 2005 45, 878-94). Actualmente existe la necesidad de compuestos que sean útiles para potenciar la función cognitiva y para tratar el deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, así como compuestos que puedan mejorar en líneas generales la cognición en sujetos normal, enfermos, y ancianos. Preferentemente, dichos agentes tendrán mayor potencia y/o menos efectos secundarios que las terapias actuales.
- 35

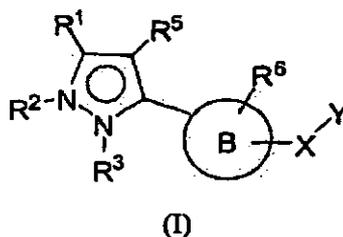
**Sumario de la invención**

- 40 La invención proporciona compuestos inhibidores de la MAO-B de la reivindicación 1 que son útiles, por ejemplo, para potenciar la función cognitiva en animales (por ejemplo, seres humanos). Por consiguiente, la invención proporciona los compuestos de la reivindicación 1 para su uso en terapia como se expone en las reivindicaciones 2, 3 y 4.

**Realizaciones enumeradas**

Se desvelan las siguientes realizaciones enumeradas:

- 45 1. Un procedimiento para inhibir una o más enzimas MAO en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz inhibitoria de la MAO de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I:



en la que:

R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más R<sub>c</sub>;  
 uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), aminoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  
 seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

B es arilo o heteroarilo;

X es -C(=O), -C(=S), -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(OH)- o -S(O)<sub>z</sub>;

cada z es independientemente 0, 1 o 2;

Y es R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup> o -C(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilitio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, Het, o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sin sustituir o sustituido con uno o más R<sub>d</sub>;

o dos grupos R<sup>4</sup> se toman junto con el átomo al que están unidos para formar arilo, Het o un sistema de anillos saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que comprende átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S(O)<sub>2</sub> y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>d</sub>;

cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sub>c</sub> es independientemente hidrógeno, arilo, S(O)<sub>2</sub>, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcioxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;

cada R<sub>d</sub> es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amido, alquilamido (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilamido, ácido carboxílico, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

Het, arilo, Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub> o dos R<sub>d</sub> se juntan con el átomo al que están unidos para formar una cetona o anillo espirocíclico carbocíclico o heterocíclico, o dos R<sub>d</sub> se juntan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>NC(=O)-, fenilo o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;

cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het, alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilaril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi y alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

cada R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, ceto o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

con la condición de que cuando X sea -C(=O), Y no sea H.

2. El procedimiento de la realización 1, en el que B es heteroarilo monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros.

3. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que B es heteroarilo con más de un heteroátomo.

4. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que B es arilo.

5. Un procedimiento para mejorar la función cognitiva en un animal en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al animal una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las realizaciones anteriores.

6. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el animal es un animal sano.

7. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el animal es un animal envejecido.

8. Un procedimiento para activar la vía CREB en un animal en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al animal una cantidad eficaz activadora de la vía CREB del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las realizaciones anteriores.

9. Un procedimiento para tratar la alteración de la memoria asociada con la edad, la alteración cognitiva, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson en un animal en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al animal una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las realizaciones anteriores.

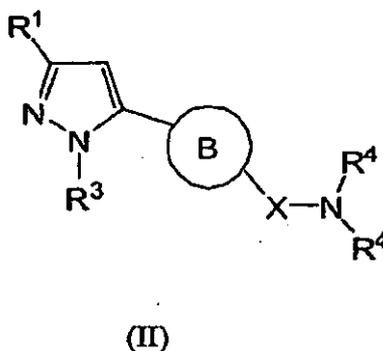
10. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el animal tiene un trastorno psiquiátrico.

11. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el animal tiene un trastorno psicótico,

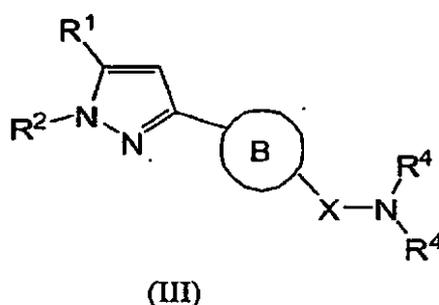
- un trastorno neurológico, o un trastorno neurótico.
12. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el animal tiene un trastorno del sistema nervioso central.
- 5 13. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el animal tiene traumatismo craneal, traumatismo cerebral o enfermedad cerebrovascular.
14. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el animal tiene trastorno de déficit de atención.
15. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psicótico es esquizofrenia.
16. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el animal tiene un trastorno afectivo.
- 10 17. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la enfermedad cerebrovascular es demencia vascular.
18. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la alteración cognitiva está asociada con depresión.
- 15 19. Un procedimiento para tratar un trastorno psiquiátrico en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las realizaciones anteriores.
20. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psiquiátrico es un trastorno psicótico, un trastorno neurológico, o un trastorno neurótico.
- 20 21. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psiquiátrico es un trastorno del sistema nervioso central.
22. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno del sistema nervioso central es alteración de la memoria asociada con la edad, alteración cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.
- 25 23. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psiquiátrico está asociado con traumatismo craneal, traumatismo cerebral o enfermedad cerebrovascular.
24. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psiquiátrico es trastorno de déficit de atención.
25. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psicótico es esquizofrenia.
- 30 26. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psiquiátrico es un trastorno afectivo.
27. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la enfermedad cerebrovascular es demencia vascular.
28. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el trastorno psiquiátrico es depresión.
29. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el animal es un animal sano.
- 35 30. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el animal es un animal envejecido.
31. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanoiló (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi y alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 40 32. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, fenilo, metilo o isopropilo.
33. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> está ausente.
34. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> está ausente.
- 45 35. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, Het o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

36. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, ciclopentilo, 2-piridilo, 2-morfolinoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-hidroxietilo.
37. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, Het, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 5 38. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-piridilo, ciclopentilo, fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 4-clorofenilo, bencilo, 4-nitrofenilo, 2-morfolinoetilo o ciclohexilo.
39. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que B es un anillo benceno, tiofeno o piridina.
- 10 40. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que B es un anillo tiofeno.
41. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X es -C(=O).
42. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que cada R<sup>4</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilitio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, Het o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 15 43. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que cada R<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, butilo, propilo, isopropilo, 2-fluorofenilo, 2-pirrolidinoetilo, 2-furilmetilo, 4-metilbencilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 4-metoxibencilo, 4-fluorobencilo, 4-piridilmetilo, 4-clorobencilo, ciclohexilo, bencilo, 4-metilfenilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-clorobencilo, 3,5-dimetilbencilo, 2-(etiltio)etilo, isobutilo, alilo, 2-hidroxietilo, fenilo, 3-fluoro-6-metilbencilo, 3-piridilmetilo, 4-fluorofenilo, 2-fenoxietilo, 5-metil-fur-2-ilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxietilo, 2-metilbutilo, 2-imidazol-4-iletilo, fenetilo, 2-morfolinoetilo, 3-metilbutilo, 2-piperidinoetilo, 3-metoxipropilo, 3-clorobencilo, 2-furilmetilo, 3,5-difluorobencilo, 2-(2-furil)etilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-cianoetilo, 2-etilbutilo, 2-pirid-3-iletilo, S- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metilfenetilo, S- $\alpha$ -metilfenetilo, 4,4-dimetoxibutilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo, 2,2-dimetoxietilo, 4-metilfenetilo, cianometilo, 3-etoxipropilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 3-morfolinopropilo, 2-hidroxi-3-propilo, 2-metilpropilo, etoxicarbonilmetilo, 2-metilfenilo, 2-hidroxifenilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, R-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, S-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 2-aminoetilo, 5-aminopentilo, 4-(4-clorofenil)piperazina o N-piperidinilo.
- 20 44. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que cada R<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 25 45. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que ambos R<sup>4</sup> se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros o espirocíclico que comprende átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S(O)<sub>z</sub> y NR<sub>c</sub>, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>d</sub>;
- 30 z es 0, 1 o 2;  
cada R<sub>c</sub> es independientemente hidrógeno, arilo, amida, S(O)<sub>2</sub>, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;
- 35 40 cada R<sub>d</sub> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxilo, NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
cada R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o  
R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino.
- 45 46. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que ambos R<sup>4</sup> se toman junto con el átomo al que están unidos para formar aziridina, morfolina, piperidina, 4-metilpiperidina, 2-hidroximetilpirrolidina, pirrolidina, azetidina, 3-pirrolina, 4-(4-fluorofenil)piperazina, 3,5-dimetilmorfolina, 4-(2-hidroxietil)piperazina, 3,5-dimetilpiperidina, indolina, R-3-hidroxipirrolidina, 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4,5]decano, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 2,3,4,5,6,7-hexahidrazepina, 4-hidroximetilpiperidina, 4-(N,N-dimetilamino)piperidina, 4-(1-pirrolidinil)piperidina, 4-fenilpiperidina, 4-hidroxil-4-fenilpiperidina, 4-(carboxamida)piperidina, 4-hidroxipiperidina, 4-fenilpiperazina, 4-acetilpiperazina, 3-carboxamidapiperidina, 2-carboxipiperidina, 4-trifluorometilpiperidina, 3-trifluorometilpiperidina, perhidroazocina, 3,6-dimetilpiperazina, 4-aminopiperidina, 4-hidroxil-4-trifluorometilpiperidina, 4-metilhomopiperidina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 4-(2'-piridil)piperazina, 4-(2'-metoxi)etilpiperazina, 4-t-butoxicarbonilaminopiperidina, 1,1-dióxido de perhidro-1,2-tiazina, 3-aminopiperidina, hexahidro-piridazina, 4-difluorometileno-piperidina, 3-hidroxipiperidina, 4-etilpiperazina, 4-fluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, 3-fluoropiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-isopropilpiperazina, 4-t-butoxicarbonilpiperazina o 4-bencilpiperidina.
- 50 55

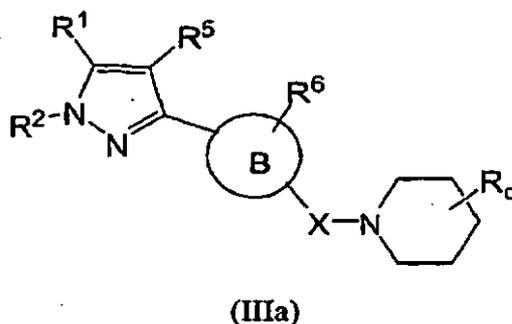
47. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que ambos  $R^4$  se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de piperidina, que está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroalquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcaniloxi ( $C_1-C_6$ ),  $NR_fR_g$ ,  $R_fR_gNC(=O)-$ , fenilo, o fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ), en los que cualquier fenilo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R_d$ ; cada  $R_d$  se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi y alcaniloxi ( $C_1-C_6$ ); y cada  $R_f$  y  $R_g$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ); o  $R_f$  y  $R_g$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino.
- 10 48. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que ambos  $R^4$  se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo piperidina.
49. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



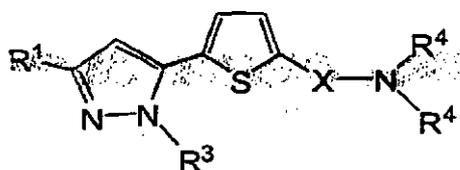
- 15 50. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula III:



51. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IIIa:

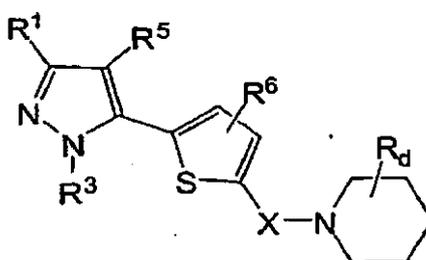


52. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IV:



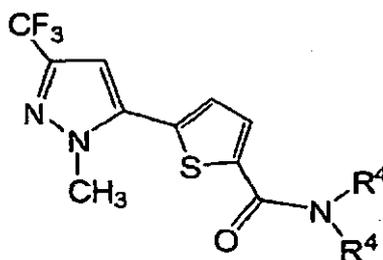
(IV)

53. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IVa:



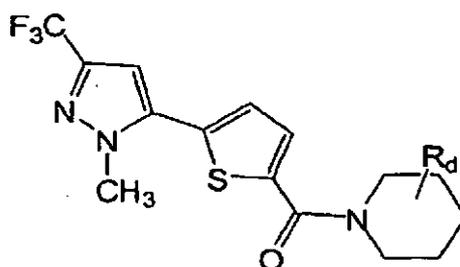
(IVa)

54. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula V:



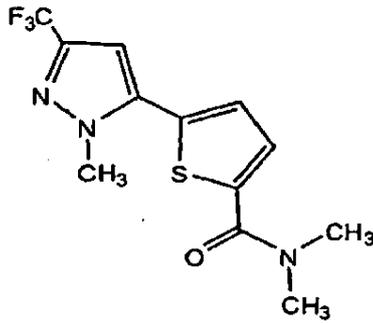
(V)

10 55. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Va:



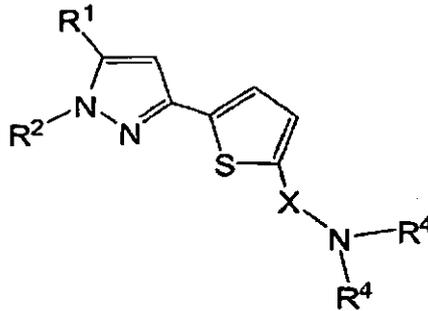
(Va)

56. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Vb:



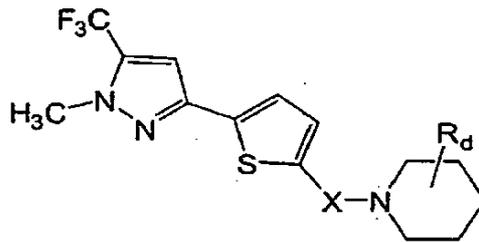
(Vb)

57. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VI:



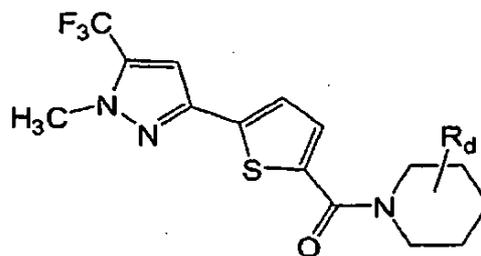
(VI)

58. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VIa:



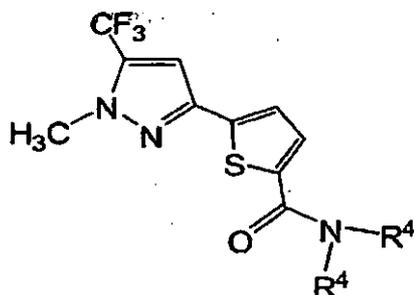
(VIa)

10 59. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VIb:



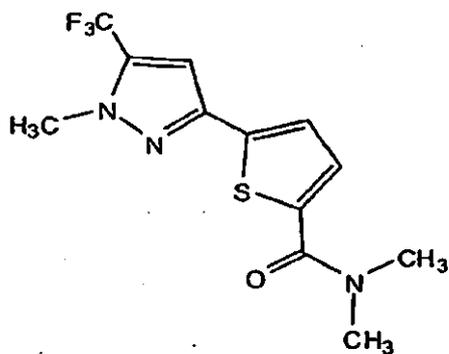
(VIb)

60. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VII:



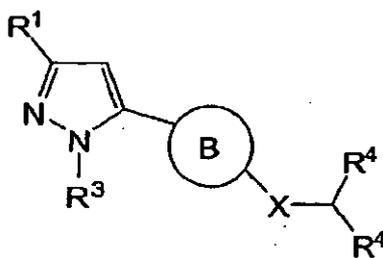
(VII)

5 61. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VIIa:



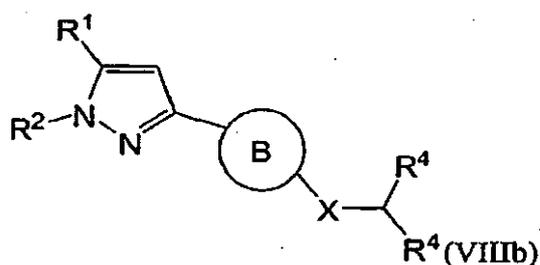
(VIIa)

62. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VIIIa:

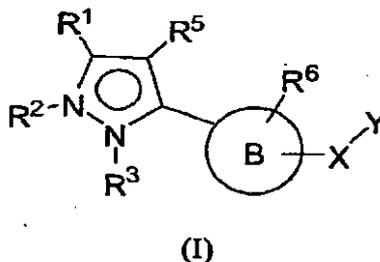


(VIIIa)

10 63. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VIIIb:



64. Un compuesto de fórmula I:

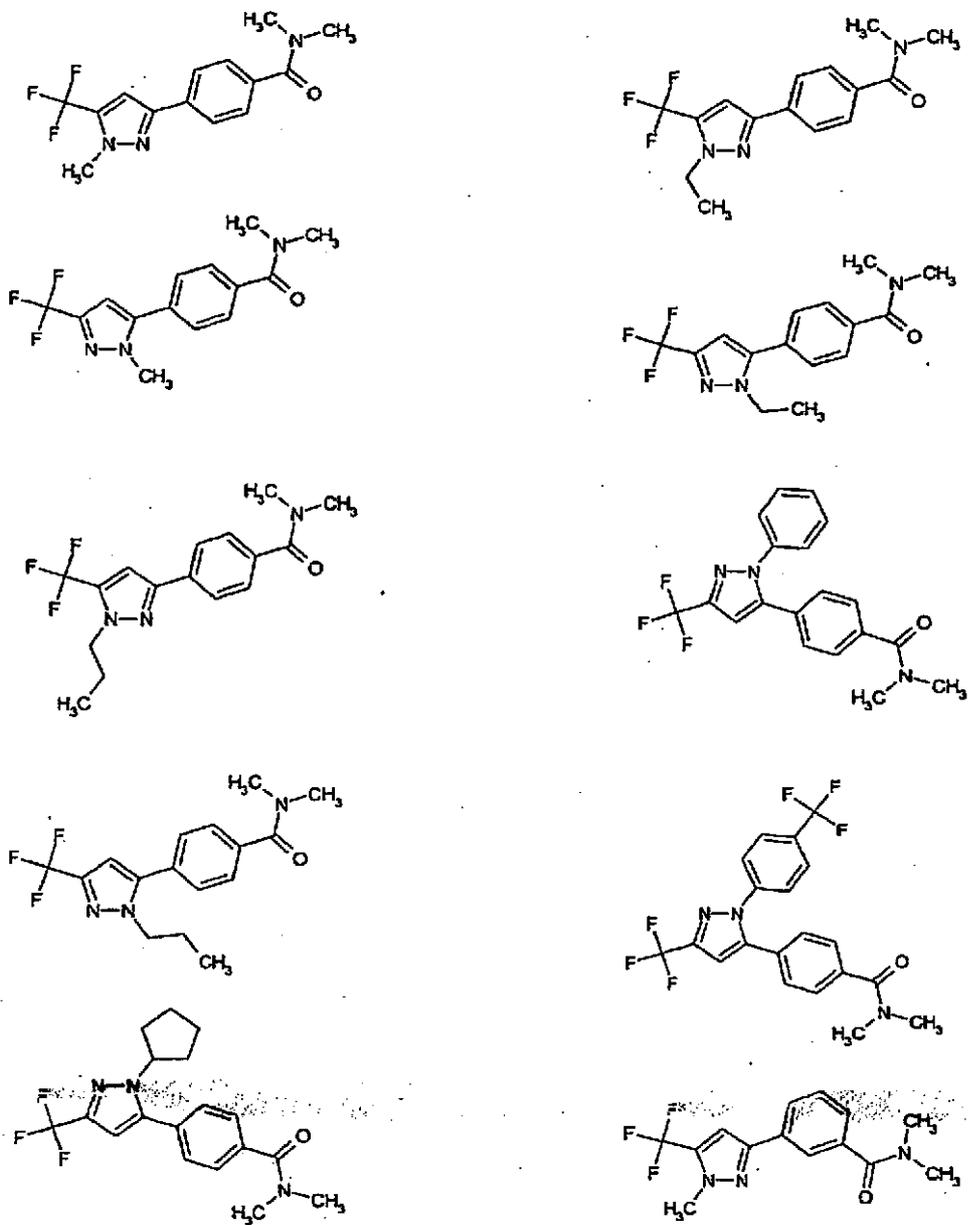


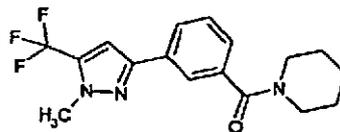
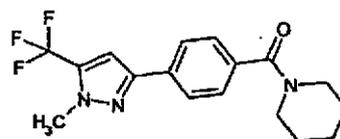
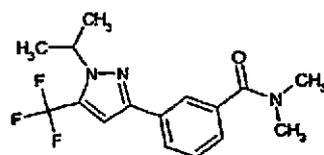
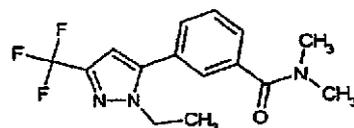
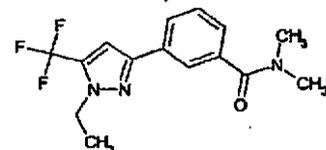
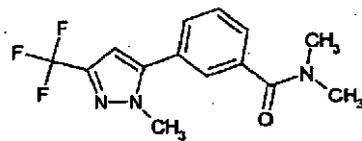
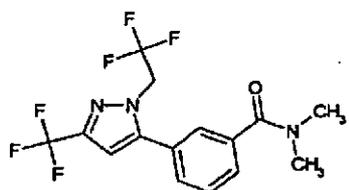
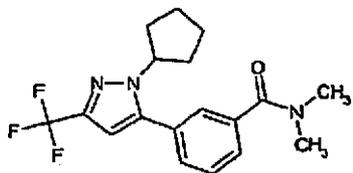
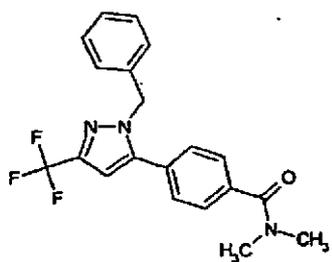
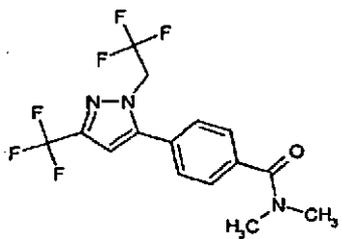
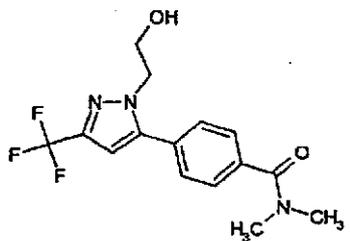
en la que:

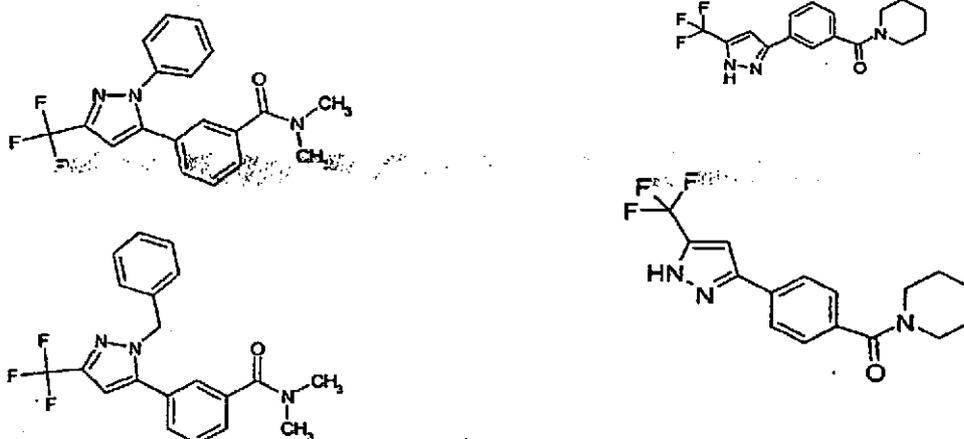
- 5  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más  $R_e$ ;  
 uno de  $R^2$  y  $R^3$  está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), aminoalquilo ( $C_2-C_6$ ) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  
 seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 ( $C_1-C_6$ ) o Het-alquilo ( $C_1-C_6$ );  
 B es arilo o heteroarilo;  
 10 X es  $-C(=O)$ ,  $-C(=S)$ ,  $-C(R^4)_2$  o  $-S(O)_z$ ;  
 cada z es independientemente 0, 1 o 2;  
 Y es  $R^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$  o  $-C(R^4)_3$ ;  
 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno  
 ( $C_2-C_6$ ), alquino ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalquil  
 15 ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_6$ ), cianoalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilitio ( $C_1-C_6$ )-  
 alquilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), ariloxialquilo ( $C_2-C_6$ ), haloalquilo ( $C_2-C_6$ ), alcocarbonil ( $C_1-C_6$ )-alquilo  
 ( $C_1-C_6$ ),  $NR_aR_b$ , Het o Hetalquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que cada alquilo, arilo o Het está sin sustituir o sustituido con uno  
 o más  $R_d$ ; o dos grupos  $R^4$  se toman junto con el átomo al que están unidos para formar arilo, Het o un sistema  
 20 de anillos saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que comprende  
 átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre  
 O,  $S(O)_z$  y  $NR_c$ , en el que cada sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más  $R_d$ ;  
 cada  $R_a$  y  $R_b$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );  
 cada  $R_c$  es independientemente hidrógeno, arilo,  $S(O)_2$ , alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxialquilo ( $C_1-$   
 25  $C_6$ ), Het, alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ ;  
 cada  $R_d$  es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino ( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo ( $C_1-$   
 $C_6$ ), amido, alquilamido ( $C_1-C_6$ ), arilamido, ácido carboxílico, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo  
 ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxilo, alcanóiloxi ( $C_1-C_6$ ),  
 Het, arilo, Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin  
 30 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_c$ , o dos  $R_d$  se juntan con el átomo al que están unidos para  
 formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos  $R_d$  se juntan con los átomos a los  
 que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o  
 bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-$   
 35  $C_6$ ), carboxilo, alcanóiloxi ( $C_1-C_6$ ),  $NR_fR_g$ ,  $R_fR_gNC(=O)-$ , fenilo o fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea,  
 carbamato, en los que  $R_f$  y  $R_g$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino,  
 morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ ;  
 cada  $R_e$  se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), Het, arilo, alquil  
 ( $C_1-C_6$ )-Het, alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilaril ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-$   
 40  $C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxilo y alcanóiloxi ( $C_1-C_6$ );  
 $R^5$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_1-C_6$ ), alquino ( $C_1-C_6$ ), aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ); y  
 cada  $R^6$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), amino, amido, ceto o arilalquilo ( $C_1-C_6$ );

con la condición de que cuando Bis tiofeno,  $R^1$  es trifluorometilo,  $R^2$  es metilo,  $R^3$  y  $R^6$  están ausentes,  $R^5$  es H, X es  $C(=O)$  e Y es  $N(R^4)_2$ , ninguno de  $R^4$  son metilo.

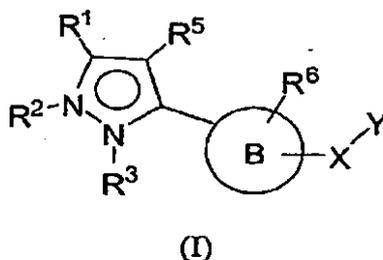
65. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores que se selecciona entre el grupo que consiste en







66. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que:

$R^1$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más  $R_e$ ;  
 uno de  $R^2$  y  $R^3$  está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), aminoalquilo ( $C_2-C_6$ ) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  
 10 seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 ( $C_1-C_6$ ) o Hetalquilo ( $C_1-C_6$ );

B es heteroarilo monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros;

X es  $-C(=O)$ ,  $-C(=S)$ ,  $-C(R^4)_2$  o  $-S(O)_z$ ;

cada z es independientemente 0, 1 o 2;

Y es  $R^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$  o  $-C(R^4)_3$ ;

15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenoilo  
 ( $C_2-C_6$ ), alquinoilo ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalquil  
 ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_6$ ), cianoalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilitio ( $C_1-C_6$ )-  
 alquilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), ariloxialquilo ( $C_2-C_6$ ), haloalquilo ( $C_2-C_6$ ), alcocarbonil ( $C_1-C_6$ )-alquilo  
 ( $C_1-C_6$ ),  $NR_aR_b$ , Het o Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ), sin sustituir o sustituido con uno o más  $R_d$ ; o dos grupos  $R^4$  se toman  
 20 junto con el átomo al que están unidos para formar arilo, Het o un sistema de anillos saturado o insaturado  
 monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que comprende átomos de carbono y que comprende  
 opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O,  $S(O)_z$  y  $NR_c$ , en el que cada sistema de anillos  
 está opcionalmente sustituido con uno o más  $R_d$ ;

cada  $R_a$  y  $R_b$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

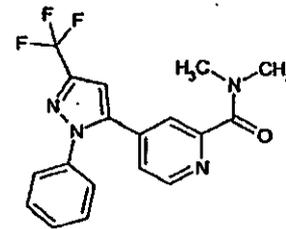
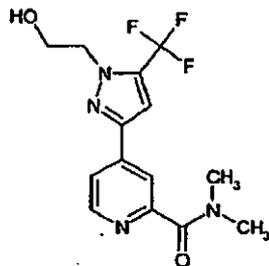
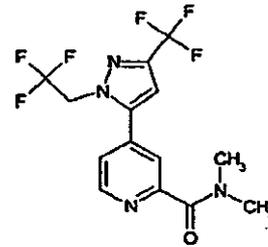
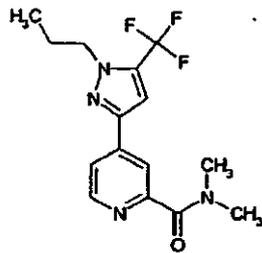
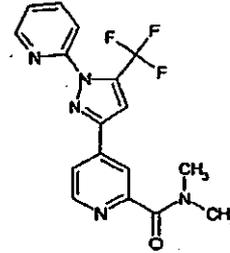
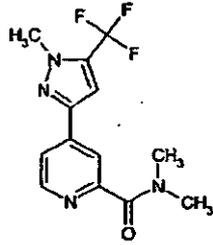
25 cada  $R_c$  es independientemente hidrógeno, arilo,  $S(O)_2$ , alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), alcioxialquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 Het, alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ ;

cada  $R_d$  es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino ( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 amido, alquilamido ( $C_1-C_6$ ), arilo amido, ácido carboxílico, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo  
 ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcanóilo ( $C_1-C_6$ ),  
 30 Het, arilo, Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin  
 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ , o dos  $R_d$  se juntan con el átomo al que están unidos para  
 formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos  $R_d$  se juntan con los átomos a los  
 que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o  
 bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ),  
 35 carboxi, alcanóilo ( $C_1-C_6$ ),  $NR_fR_g$ ,  $R_fR_gNC(=O)$ -, fenilo o fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea,

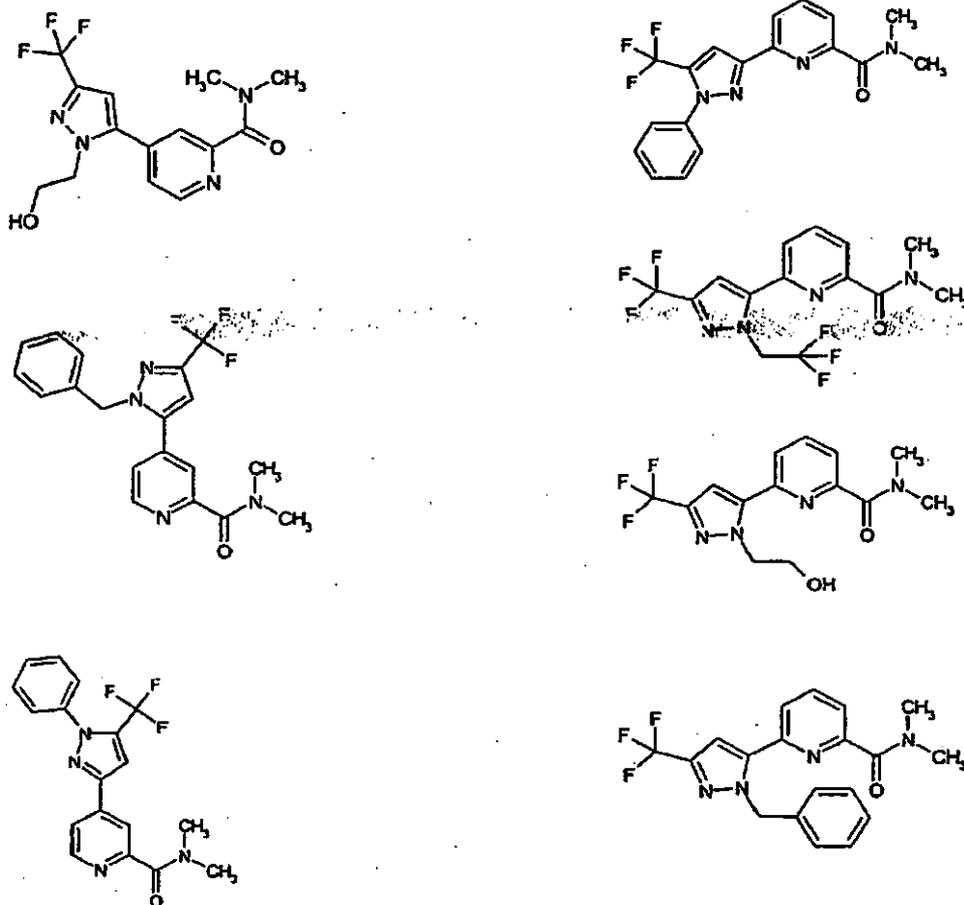
- 5 carbamato, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>; cada R<sub>e</sub> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het, alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilaril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi y alcoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>5</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, ceto o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

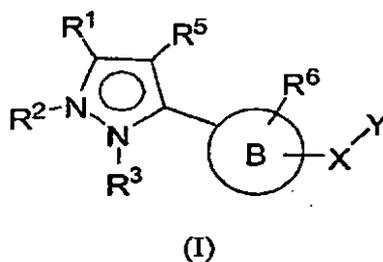
67. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores que se selecciona entre el grupo que consiste en



10



68. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

- 5 R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más R<sub>c</sub>;  
 uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), aminoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  
 seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (C<sub>1</sub>-  
 10 C<sub>6</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 B es tiofeno, furano o pirrol;  
 X es -C(=O), -C(=S), -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o -S(O)<sub>z</sub>;  
 cada z es independientemente 0, 1 o 2;  
 Y es -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;  
 15 ambos R<sup>4</sup> se toman junto con el N al que están unidos para formar un sistema de anillos saturado o insaturado  
 monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que comprende átomos de carbono y que comprende  
 opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S(O)<sub>z</sub> y NR<sub>c</sub>, sin sustituir o  
 sustituidos con uno o más R<sub>d</sub>, con la condición de que ninguno de los grupos R<sup>4</sup> se combine para formar 2H-  
 benzo[b][1,4]oxazina, en la que si el sistema de anillos es un anillo monocíclico de 5-7 miembros, está sustituido  
 20 con uno o más R<sub>d</sub> distintos de halo o alquilo;  
 cada R<sub>c</sub> es independientemente hidrógeno, arilo, S(O)<sub>2</sub>, alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), Het, alcocicabonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;

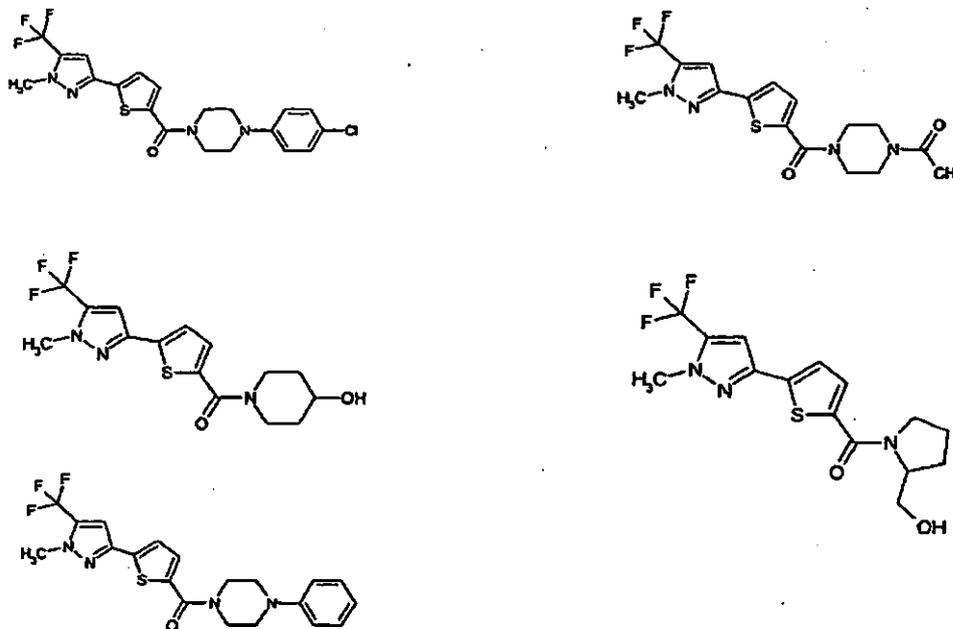
5 cada  $R_d$  es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino ( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_6$ ), amido, alquilamido ( $C_1-C_6$ ), arilo amido, ácido carboxílico, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcaniloxi ( $C_1-C_6$ ), Het, arilo, Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin

10 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ , o dos  $R_d$  se juntan con el átomo al que están unidos para formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos  $R_d$  se juntan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcaniloxi ( $C_1-C_6$ ),  $NR_fR_g$ ,  $R_fR_gNC(=O)-$ , fenilo o fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, donde  $R_f$  y  $R_g$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ ;

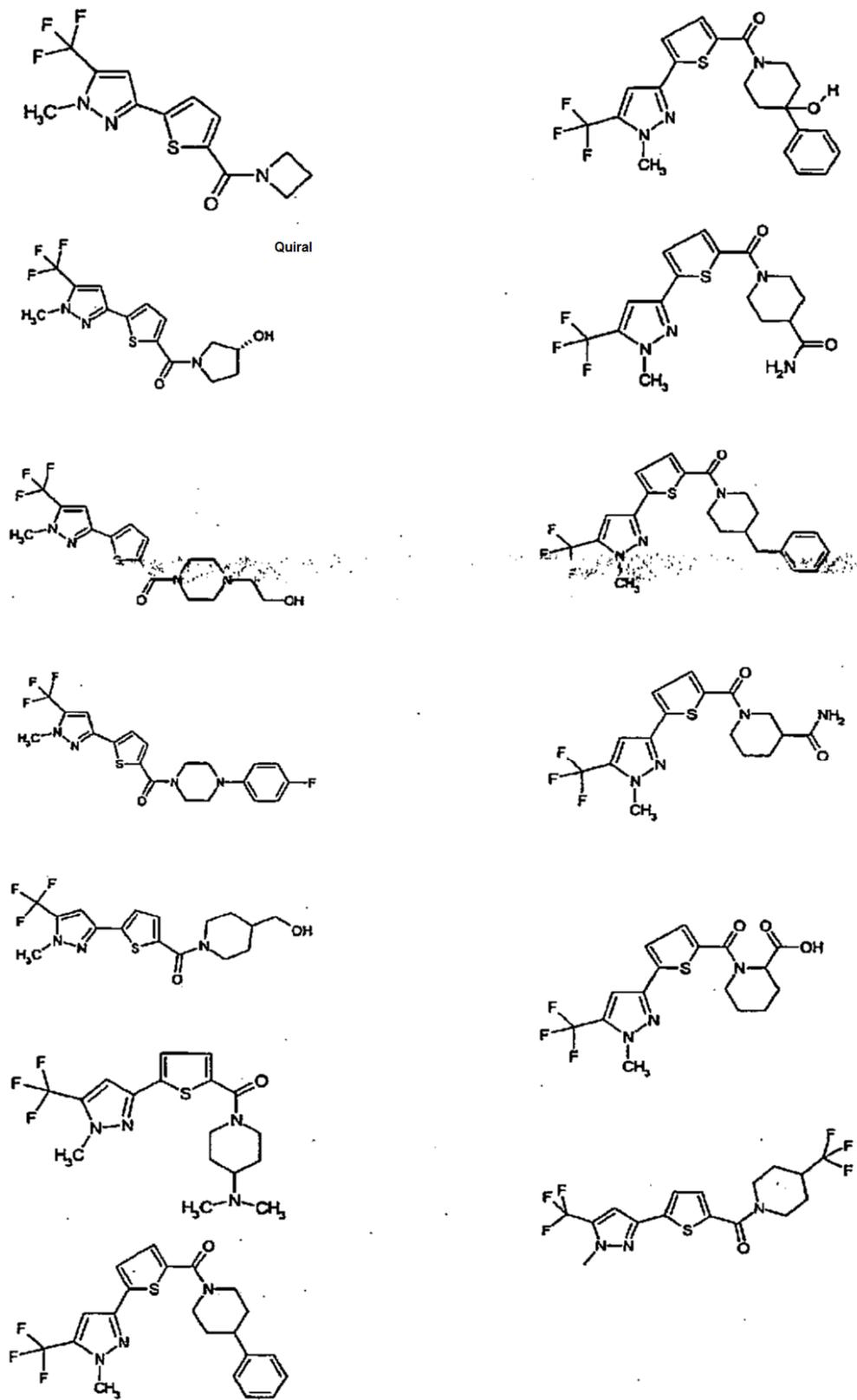
15 cada  $R_e$  se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), Het, arilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-Het, alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilaril ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi y alcaniloxi ( $C_1-C_6$ );  $R^5$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_1-C_6$ ), alquino ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ); cada  $R^6$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), amino, amido, ceto o arilalquilo ( $C_1-C_6$ );

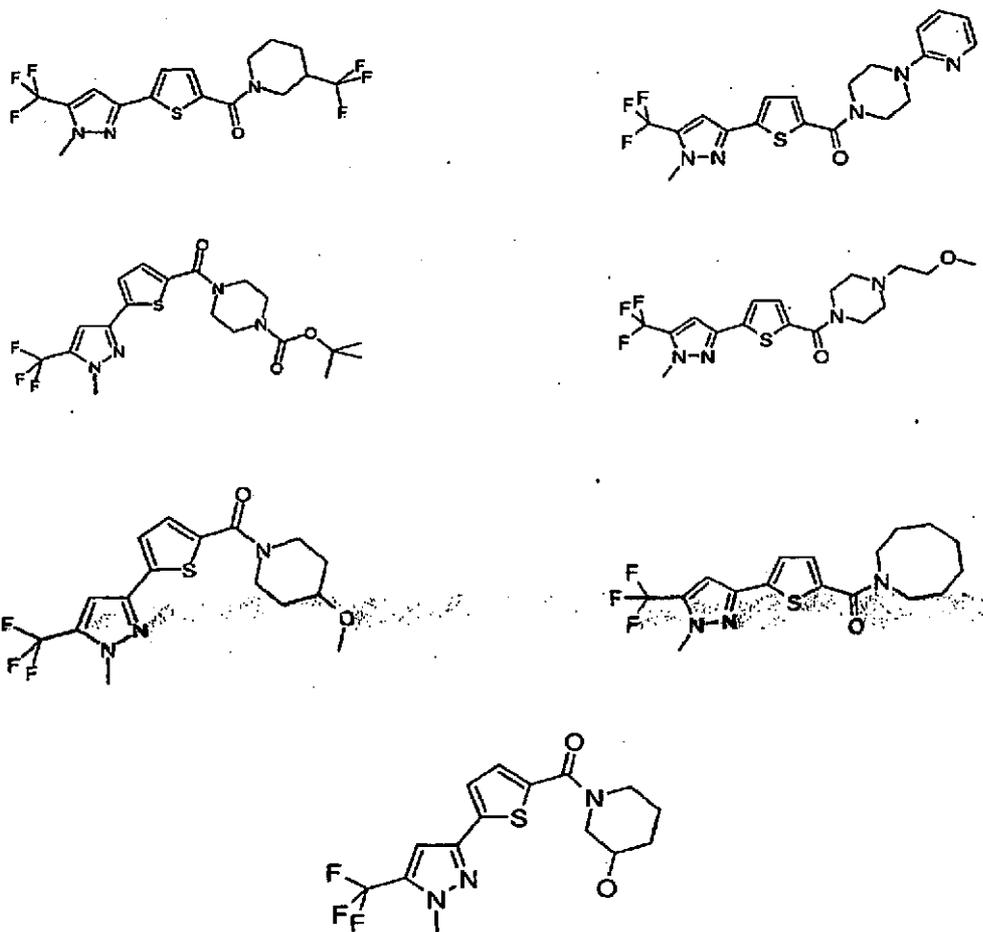
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

69. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores que se selecciona entre el grupo que consiste en

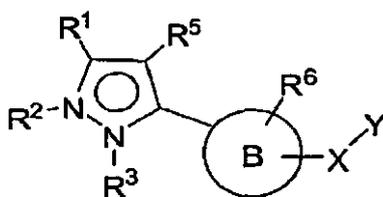


20





70. Un compuesto de fórmula I:



(I)

en la que:

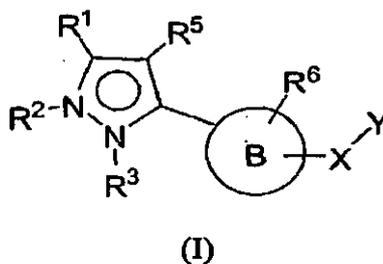
- 5  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más  $R_e$ ;  
 uno de  $R^2$  y  $R^3$  está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), aminoalquilo ( $C_2-C_6$ ) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  
 seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 ( $C_1-C_6$ ) o Het-alquilo ( $C_1-C_6$ );  
 10 B es tiofeno, furano o pirrol;  
 X es  $-C(=O)$ ,  $-C(=S)$ ,  $-C(R^4)_2$  o  $-S(O)_z$ ;  
 cada z es independientemente 0, 1 o 2;  
 Y es  $R^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$  o  $-C(R^4)_3$ ;  
 15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenoilo  
 ( $C_2-C_6$ ), alquiniilo ( $C_2-C_6$ ), amino, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanóilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ),  
 cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_6$ ), cianoalquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 alquiltio ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, arilo alquilo ( $C_1-C_6$ ), ariloxialquilo ( $C_2-C_6$ ), haloalquilo ( $C_2-C_6$ ), alcocarbonil  
 ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NR_bR_c$ , Het o Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más  $R^d$ ;  
 con la condición de que al menos un  $R^4$  sea alquenoilo, alquiniilo o amino;

cada  $R_b$  y  $R_c$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );  
 cada  $R_d$  es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino ( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_6$ ), amido, alquilamido ( $C_1-C_6$ ), arilo amido, ácido carboxílico, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanoilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcanoiloxi ( $C_1-C_6$ ), Het, arilo, Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ , o dos  $R_d$  se juntan con el átomo al que están unidos para formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos  $R_d$  se juntan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanoilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcanoiloxi ( $C_1-C_6$ ),  $NR_fR_g$ ,  $R_fR_gNC(=O)-$ , fenilo o fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, en los que  $R_f$  y  $R_g$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_e$ ;

cada  $R_c$  se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ), Het, arilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-Het, alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilaril ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanoilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi y alcanoiloxi ( $C_1-C_6$ );  
 $R^5$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_1-C_6$ ), alquino ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ); y  
 cada  $R^6$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), amino, amido, ceto, o arilalquilo ( $C_1-C_6$ );

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

71. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

$R^1$  es haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más  $R_e$ ;  
 uno de  $R^2$  y  $R^3$  está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), aminoalquilo ( $C_2-C_6$ ) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), ( $C_1-C_6$ ) o Het-alquilo ( $C_1-C_6$ );

B es tiofeno, furano o pirrol;

X es  $-C(=S)$  o  $-C(R^4)_2$ ;

Y es  $R^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$  o  $-C(R^4)_3$ ;

en el que cuando X es  $-C(R^4)_2$ , Y es  $-SR^4$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_2-C_6$ ), alquino ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanoilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_6$ ), cianoalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilitio ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), ariloxialquilo ( $C_2-C_6$ ), haloalquilo ( $C_2-C_6$ ), alcoxycarbonil ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $NR_aR_b$ , Het o Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ), sin sustituir o sustituido con uno o más  $R_d$ , o dos grupos  $R^4$  se toman junto con el átomo al que están unidos para formar arilo, Het o un sistema de anillos saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que comprende átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O,  $S(O)_2$  y  $NR_c$ , en el que cada sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más  $R_d$ ;

cada z es independientemente 0, 1 o 2;

cada  $R_a$  y  $R_b$  es independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

cada  $R_c$  es independientemente hidrógeno, arilo,  $S(O)_2$ , alcanoilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxialquilo ( $C_1-C_6$ ), Het, alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_c$ ;

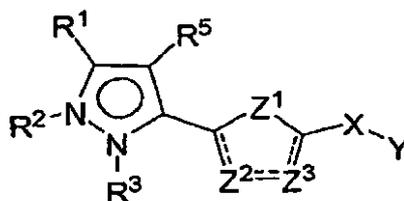
cada  $R_d$  es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino ( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_6$ ), amido, alquilamido ( $C_1-C_6$ ), arilo amido, ácido carboxílico, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alcanoilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_6$ ), carboxi, alcanoiloxi ( $C_1-C_6$ ), Het, arilo, Het-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilarilo ( $C_1-C_6$ ), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes  $R_c$ , o dos  $R_d$  se juntan con el átomo al que están unidos para formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos  $R_d$  se juntan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo ( $C_1-C_6$ ),

hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>NC(=O)-, fenilo o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, donde R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;

5 cada R<sub>e</sub> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het, alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilaril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi y alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>o</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, ceto o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

72. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula II



(II)

en la que:

15 R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más R<sub>e</sub>;  
 uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), aminoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos  
 seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 20 cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> es independientemente C(R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, O o S, en el que Z<sup>1</sup> es N(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, O o S; al menos  
 uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> debe ser N(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, O o S;  
 cada p es independientemente 0, 1 o 2;  
 cada q es independientemente 0 o 1;  
 X es -C(=O), -C(=S), -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o -S(O)<sub>z</sub>;  
 cada z es independientemente 0, 1 o 2;  
 25 Y es R<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup> o -C(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>;  
 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, ariloxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, Het o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cada alquilo, arilo o Het está sin sustituir o sustituido con uno  
 o más R<sub>d</sub>, o dos grupos R<sup>4</sup> se toman junto con el átomo al que están unidos para formar arilo, Het o un sistema  
 de anillos saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que comprende  
 átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre  
 O, S(O)<sub>z</sub> y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>d</sub>;  
 35 cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 cada R<sub>c</sub> es independientemente hidrógeno, arilo, S(O)<sub>2</sub>, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), Het, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>c</sub>;  
 cada R<sub>d</sub> es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), amido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamido, arilo amido, ácido carboxílico, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 40 Het, arilo, Hetalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin  
 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>c</sub>, o dos R<sub>d</sub> se juntan con el átomo al que están unidos para  
 formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos R<sub>d</sub> se juntan con los átomos a los  
 que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o  
 bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>NC(=O)-, fenilo o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea,  
 carbamato, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino,  
 morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;  
 45 cada R<sub>e</sub> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, arilo, alquil  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het, alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilaril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi y alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

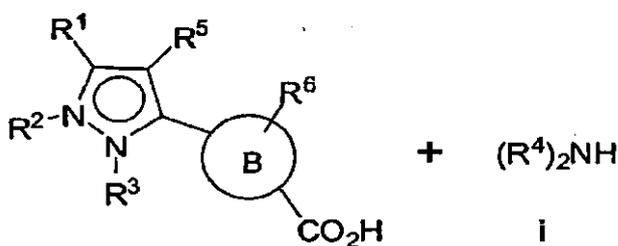
R<sup>5</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 cada R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, ceto o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

con la condición de que cuando X sea -C(=O), Y sea N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, Z<sup>1</sup> sea O, Z<sup>2</sup> sea N y Z<sup>3</sup> sea CH, ninguno R<sup>4</sup> de Y sea H.

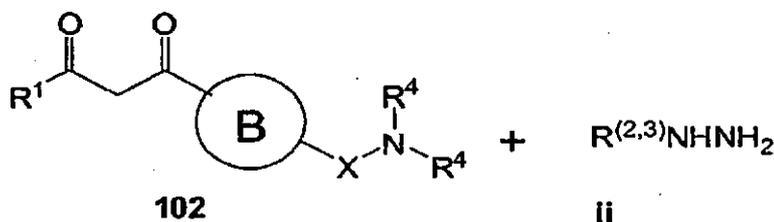
5 73. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

74. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores que comprende:

- 10 a) desproteger un compuesto correspondiente que comprende uno o más grupos protectores para proporcionar el compuesto de fórmula I;  
 b) formar una sal farmacéuticamente aceptable a partir de un compuesto de fórmula I;  
 c) para un compuesto de fórmula I, en la que X es -C(=O)-, hacer reaccionar un ácido intermedio de fórmula 100 con una amina de fórmula i:



- 15 para proporcionar el compuesto de fórmula I; o  
 d) para un compuesto de fórmula I en la que R<sup>2</sup> está ausente, hacer reaccionar un intermedio dicetona de fórmula 102 con una hidrazina de fórmula ii:



para proporcionar el compuesto de fórmula I.

20 75. Un compuesto descrito en una cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso terapia médica.

76. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en una cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento útil para mejorar la función cognitiva en un animal.

25 77. El uso de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el animal es un animal sano.

78. El uso de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el animal es un animal envejecido.

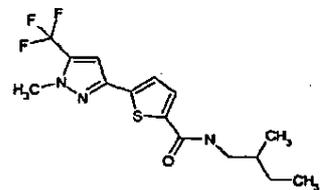
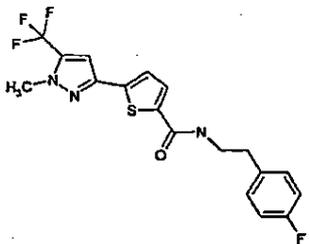
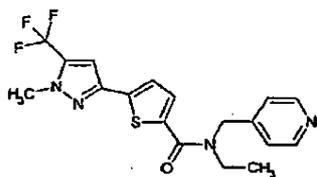
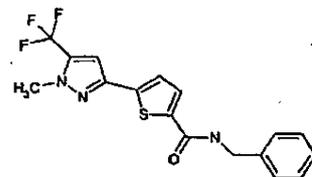
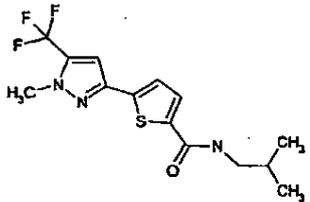
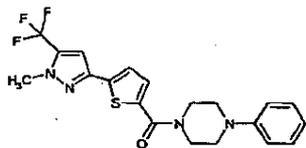
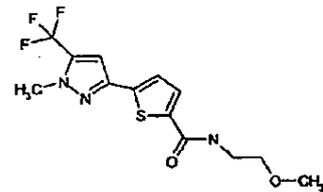
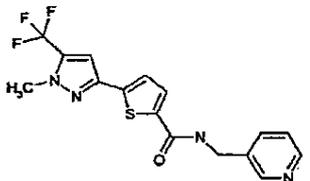
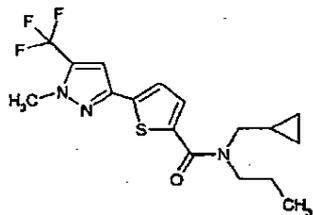
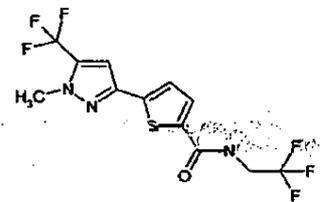
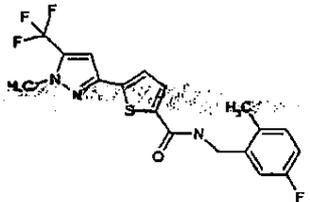
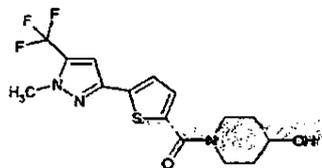
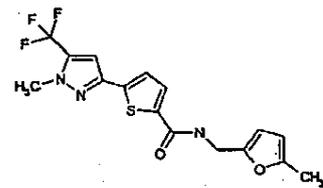
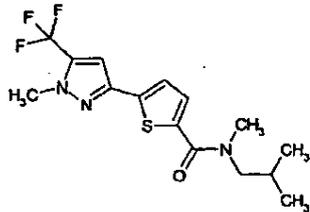
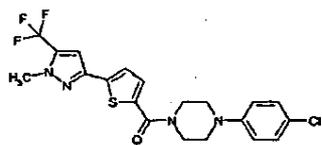
79. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en una cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento útil para inhibir enzimas MAO en un animal.

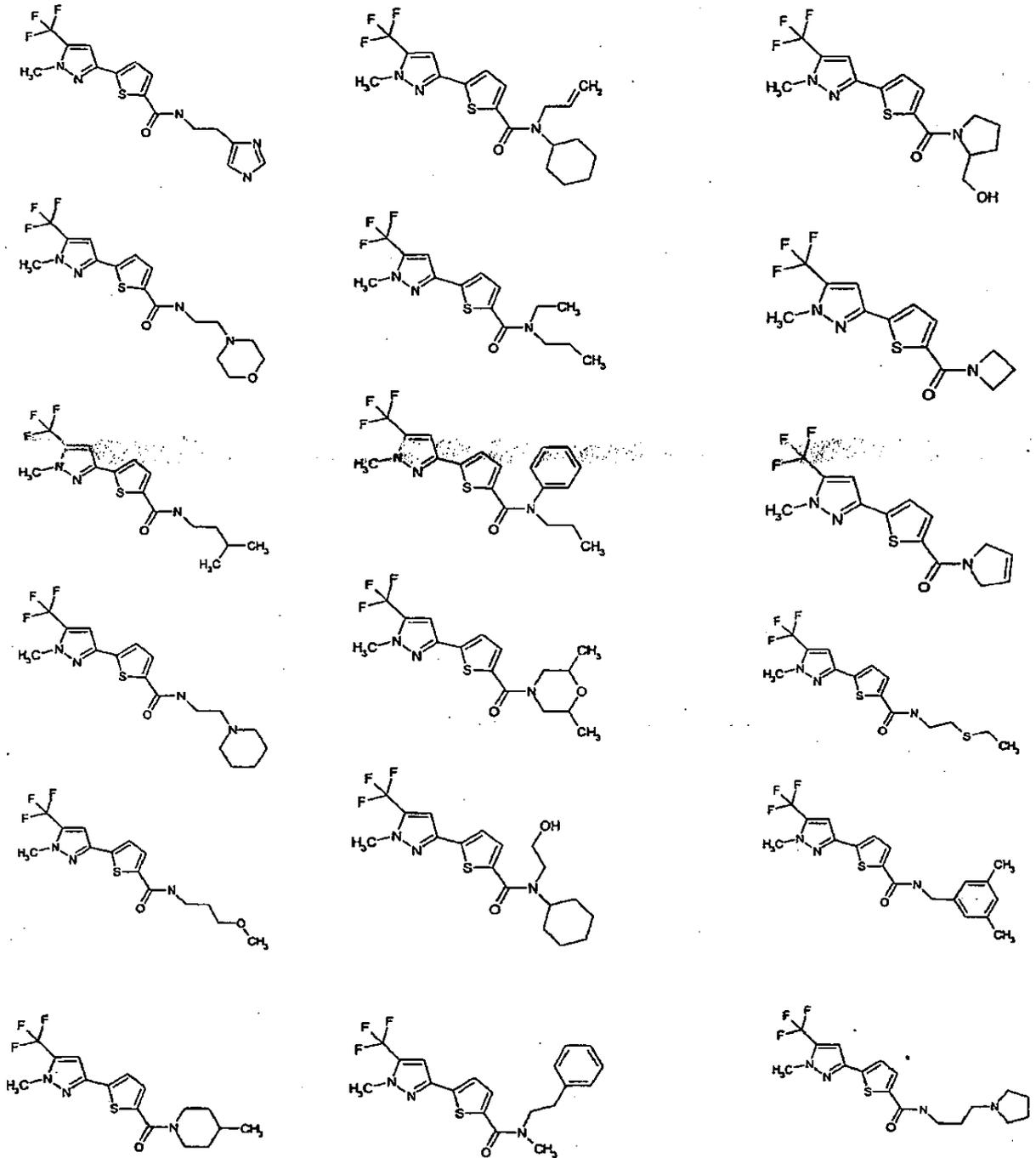
30 80. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en una cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento útil para activar la vía CREB en un animal.

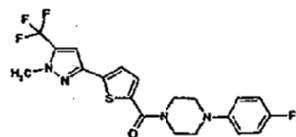
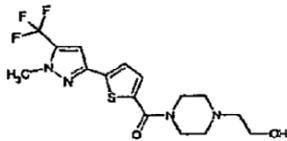
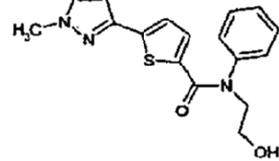
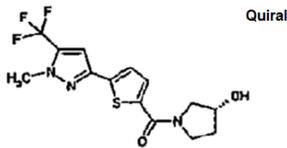
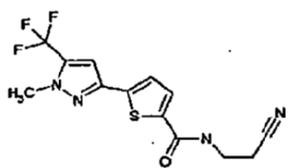
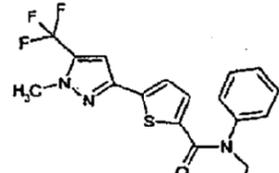
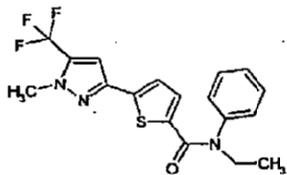
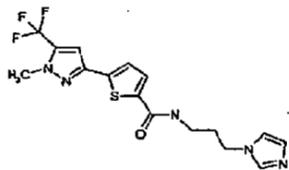
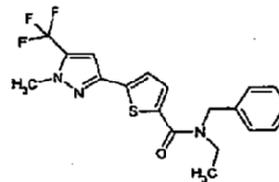
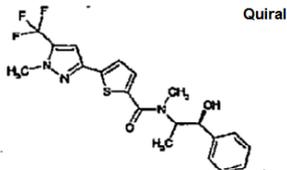
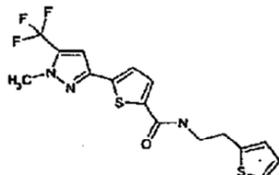
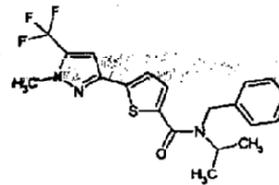
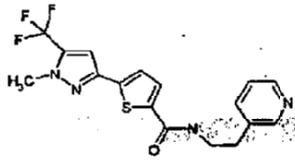
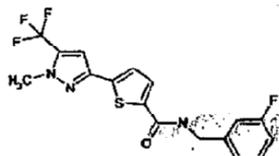
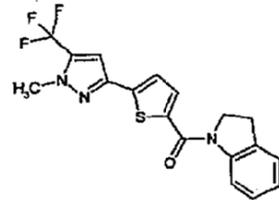
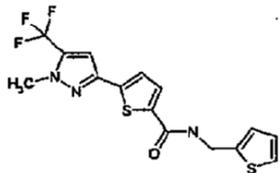
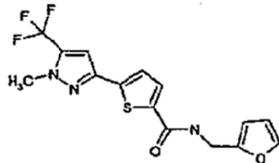
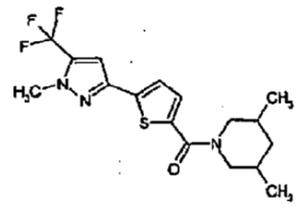
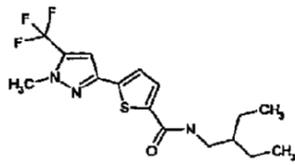
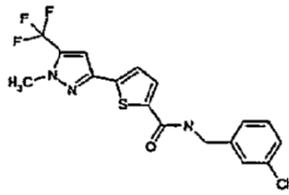
81. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en una cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento útil para tratar un trastorno psiquiátrico en un animal.

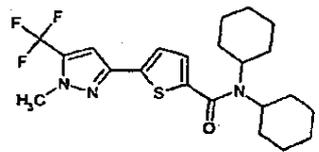
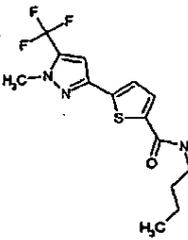
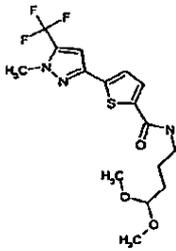
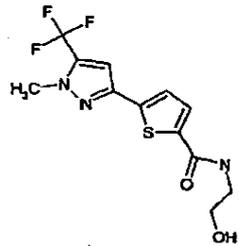
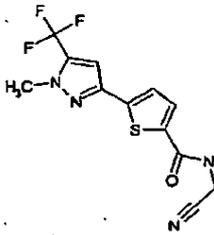
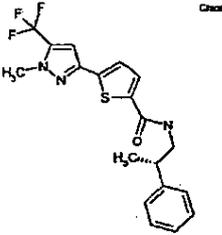
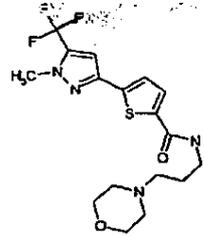
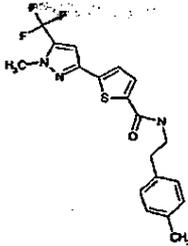
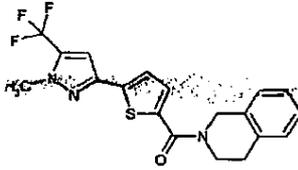
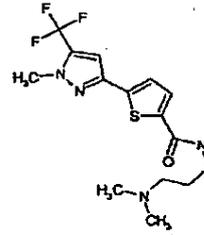
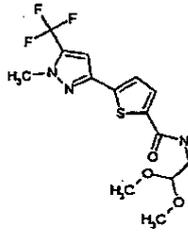
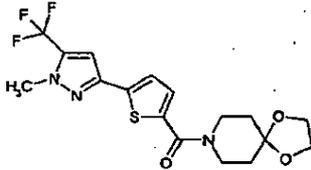
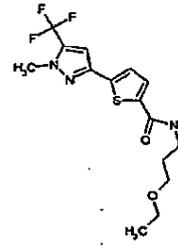
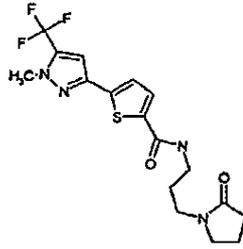
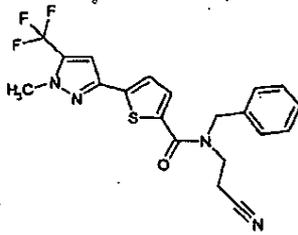
35 82. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en una cualquiera de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento útil para tratar la

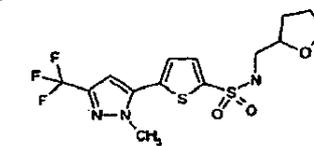
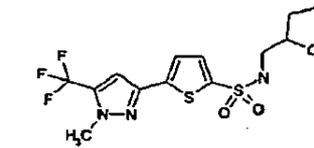
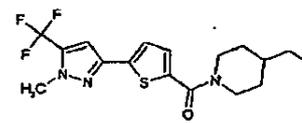
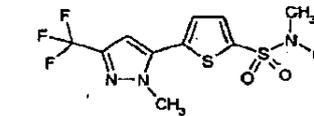
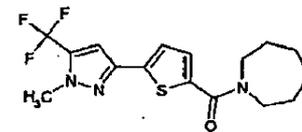
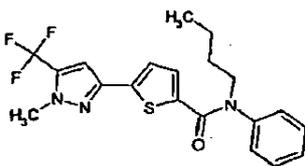
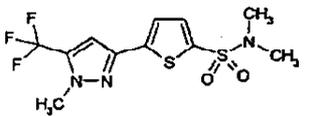
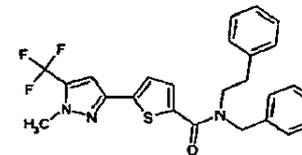
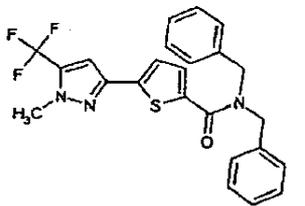
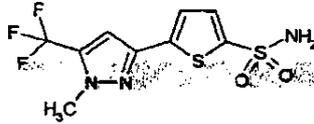
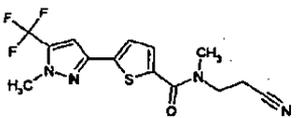
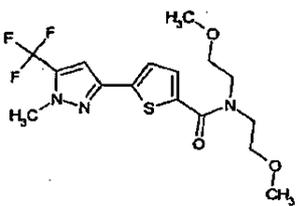
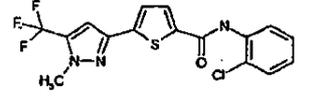
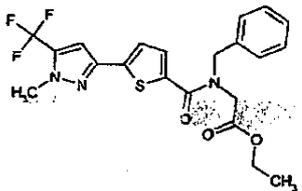
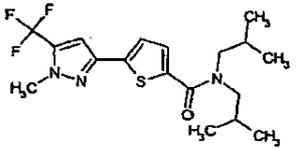
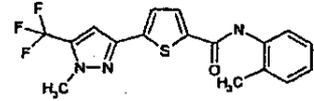
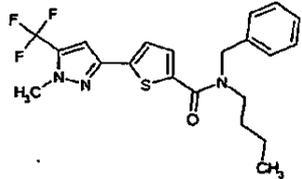
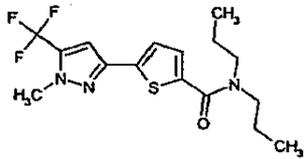
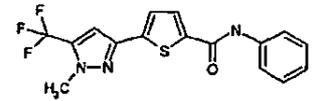
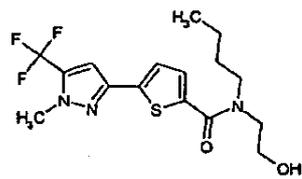
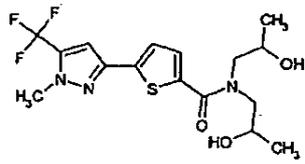


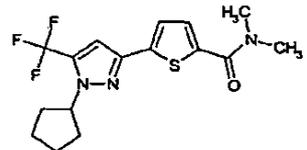
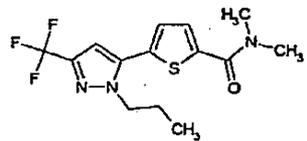
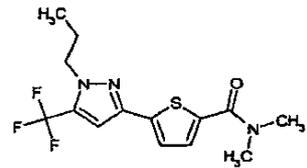
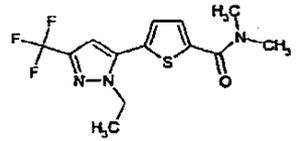
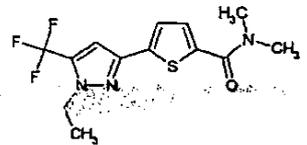
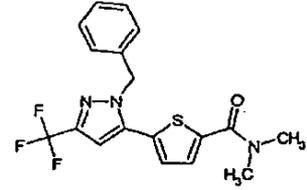
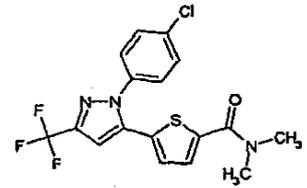
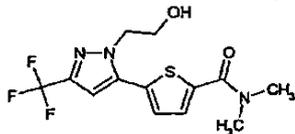
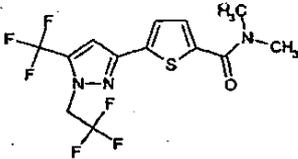
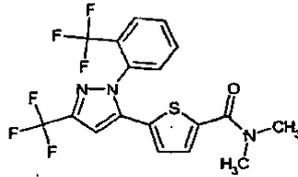
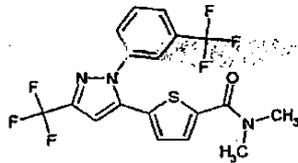
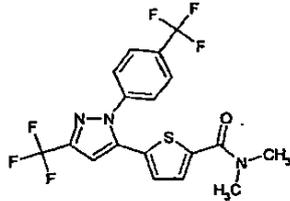
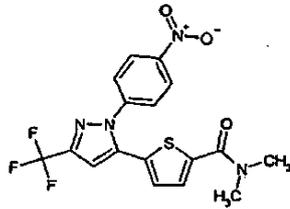
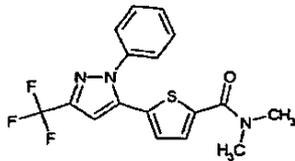
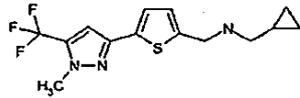
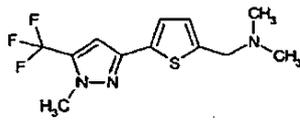
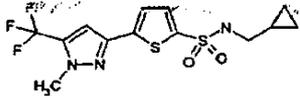
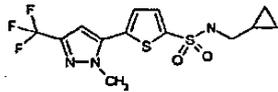
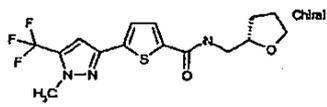
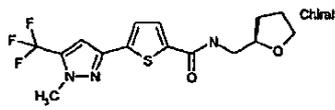


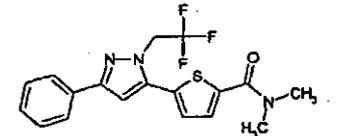
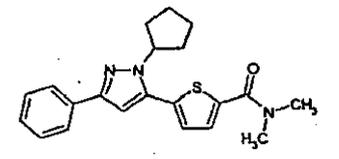
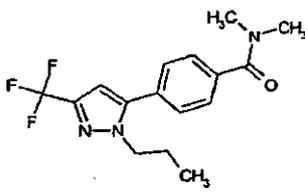
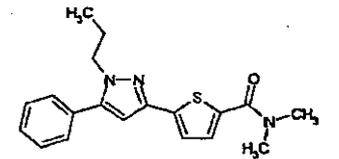
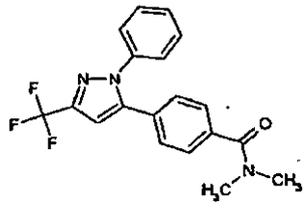
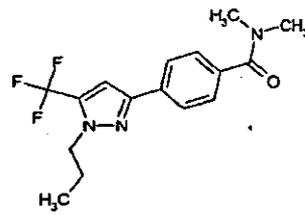
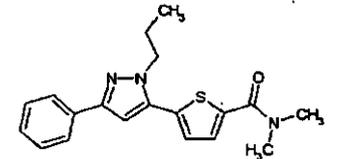
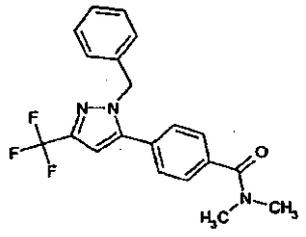
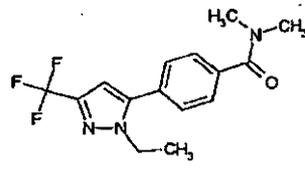
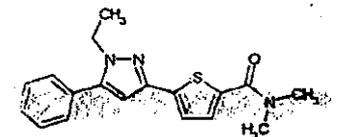
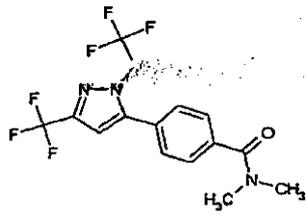
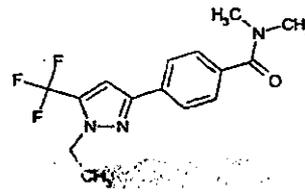
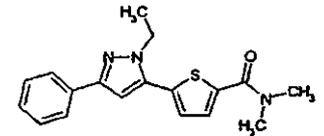
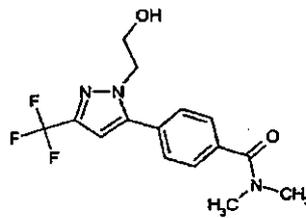
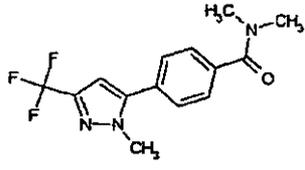
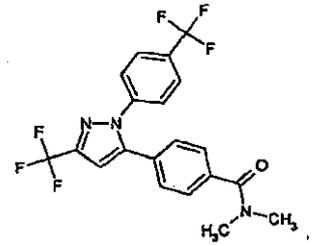
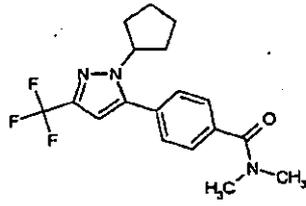
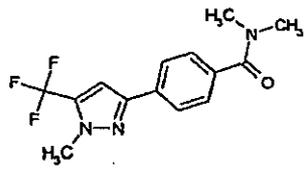


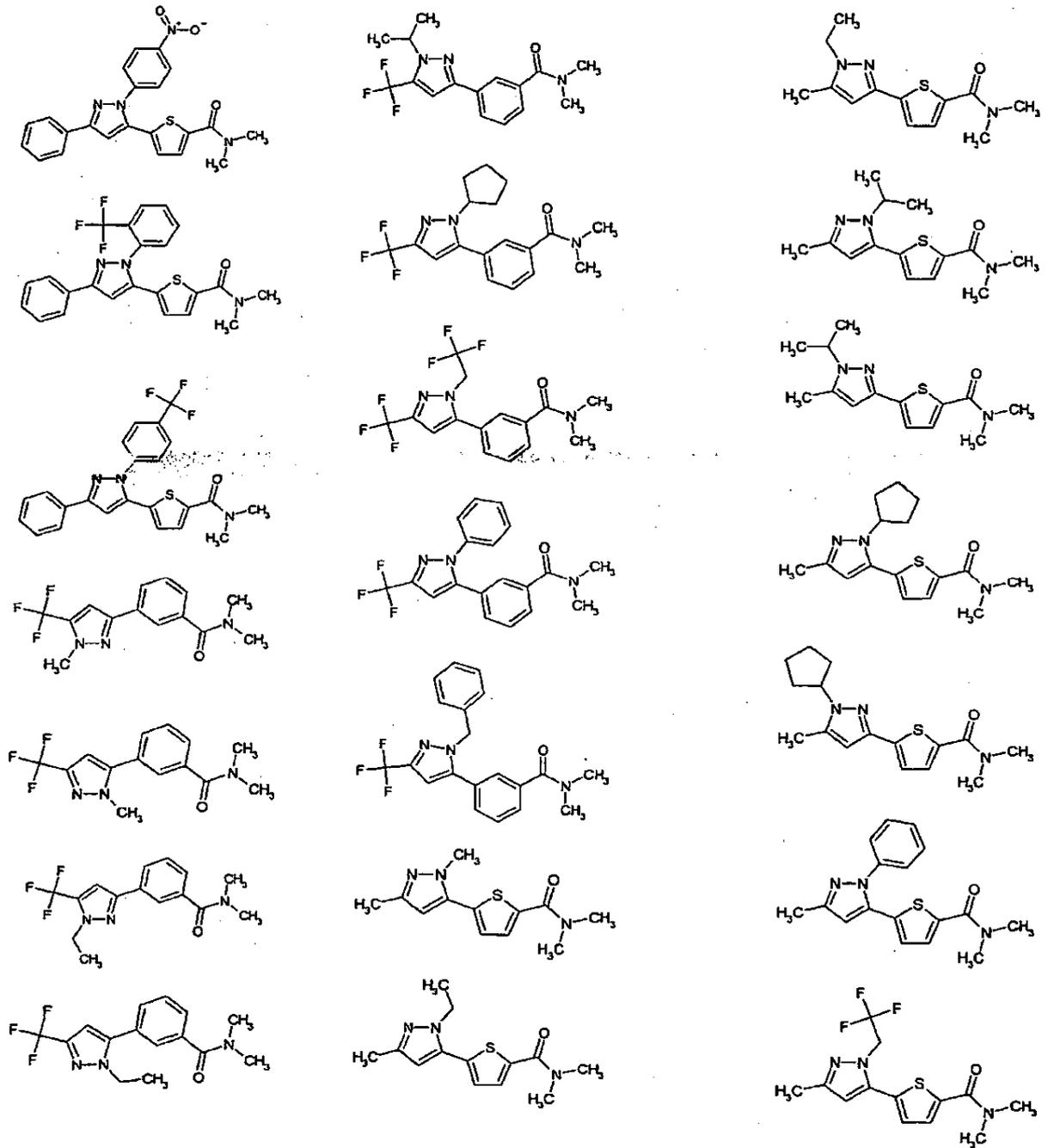


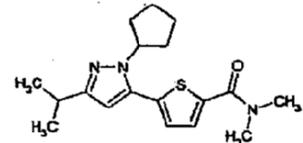
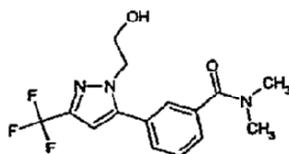
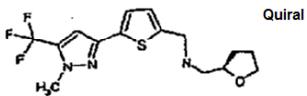
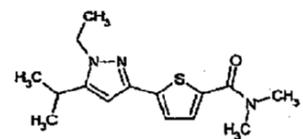
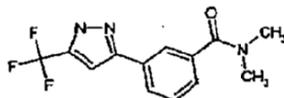
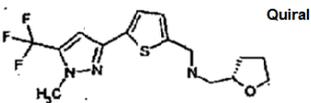
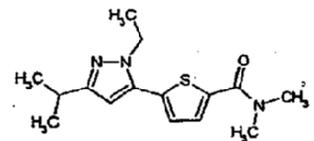
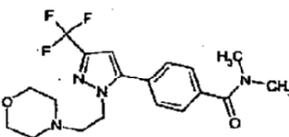
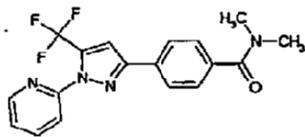
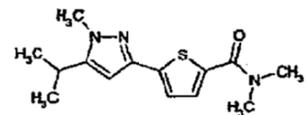
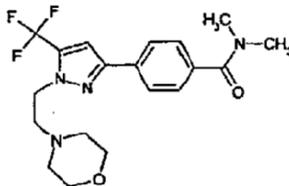
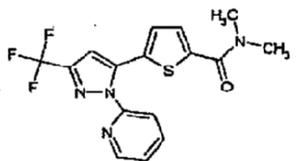
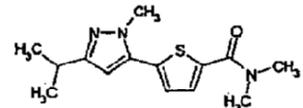
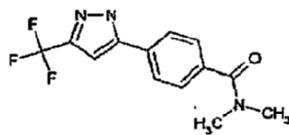
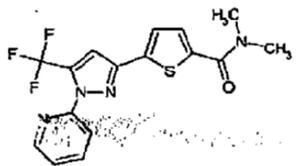
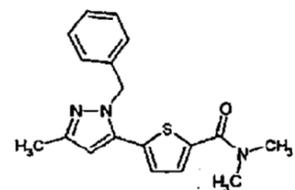
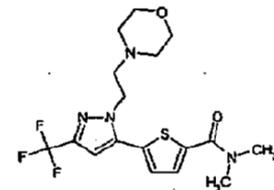
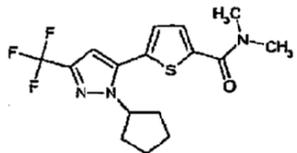
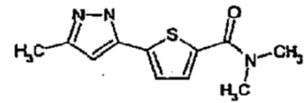
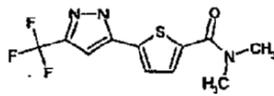
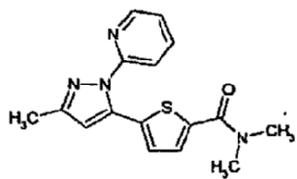


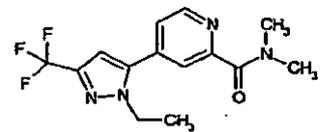
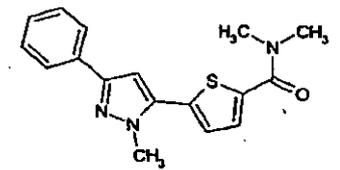
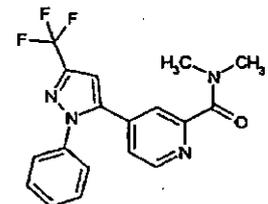
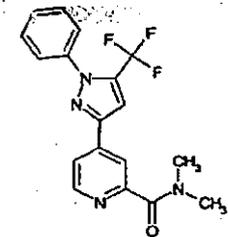
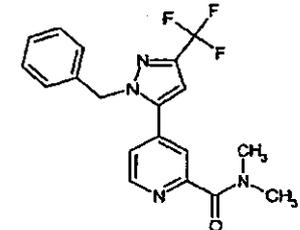
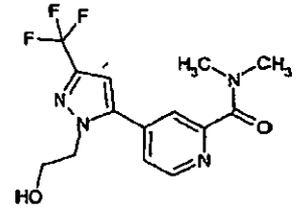
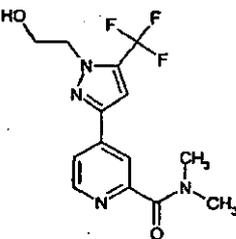
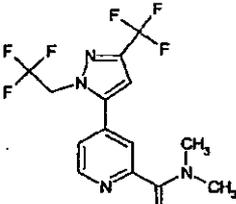
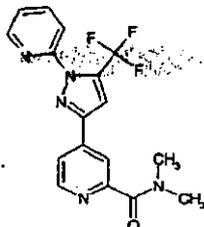
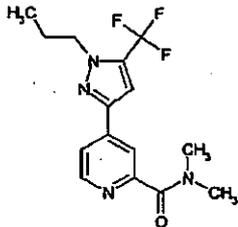
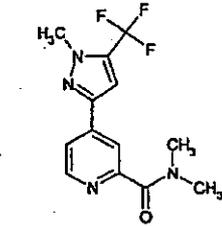
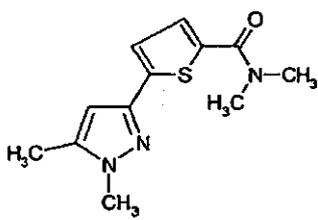
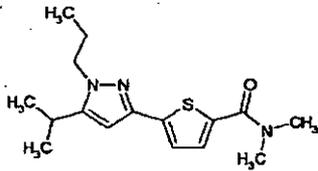
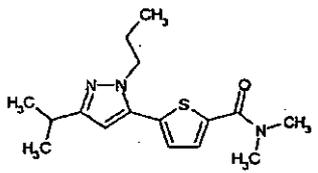
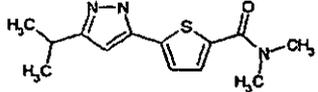
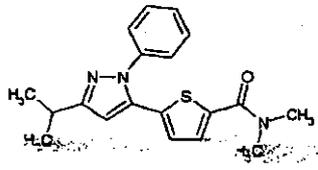
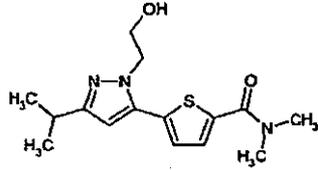
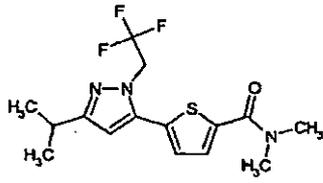


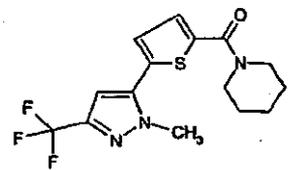
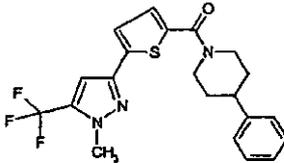
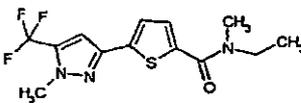
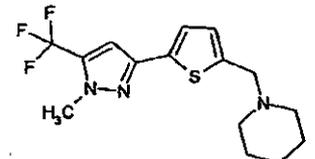
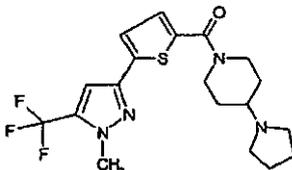
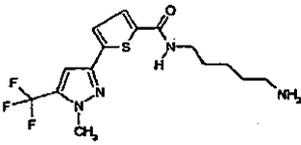
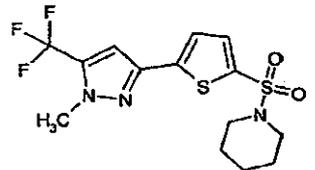
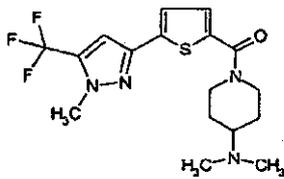
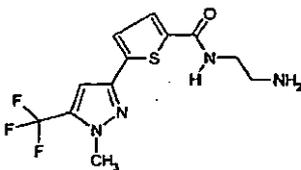
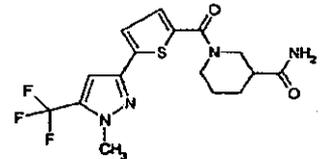
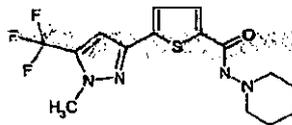
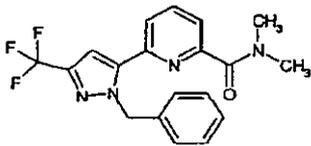
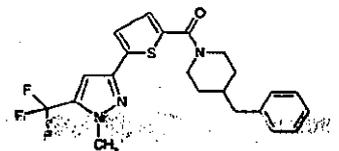
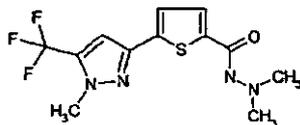
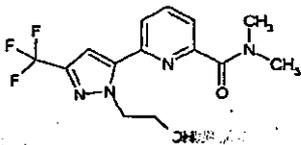
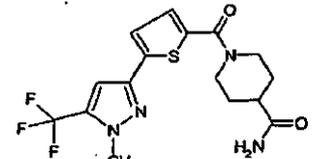
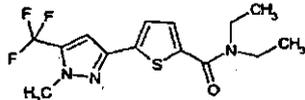
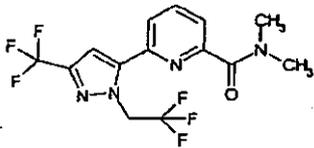
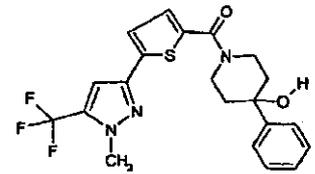
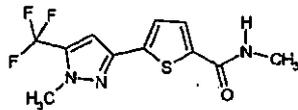
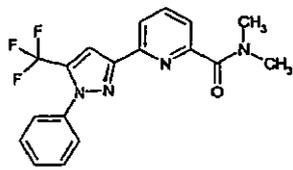


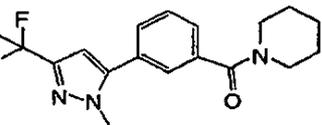
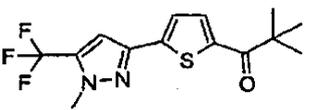
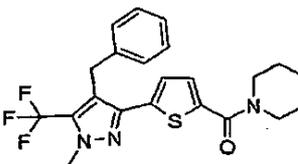
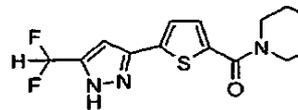
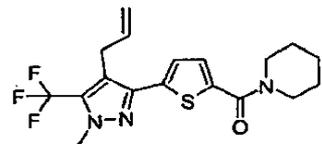
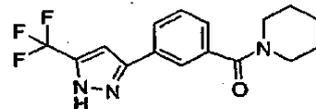
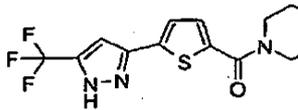
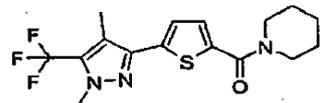
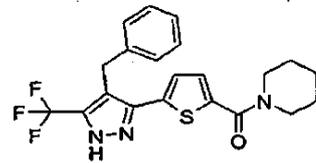
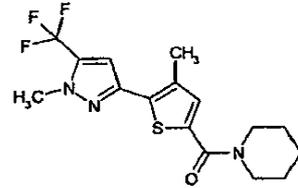
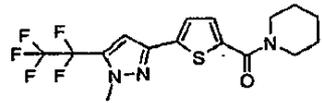
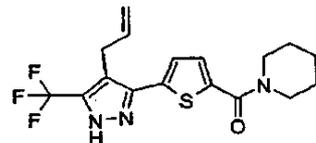
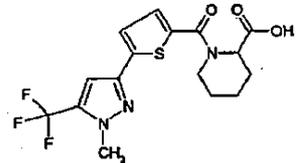
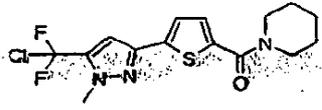
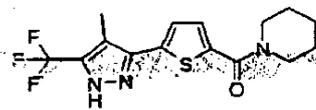
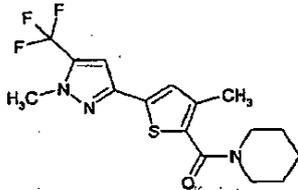
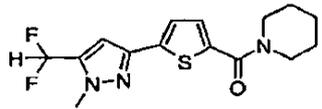
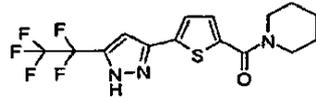
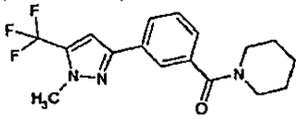
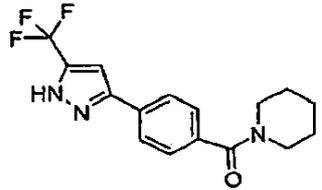
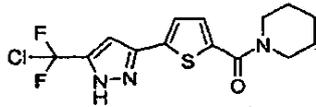
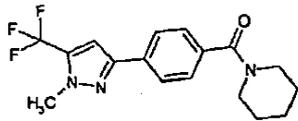


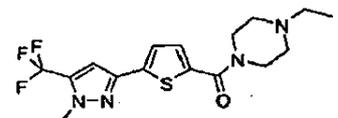
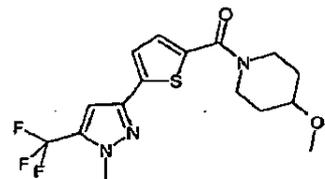
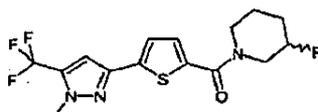
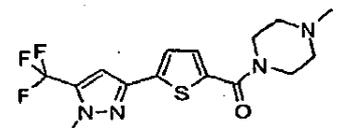
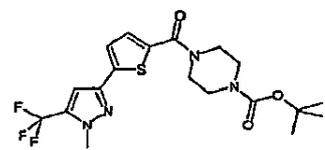
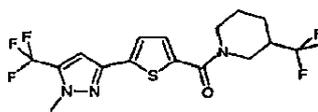
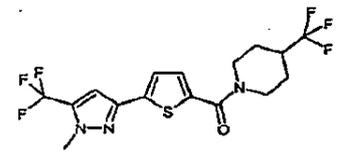
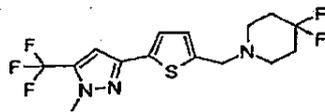
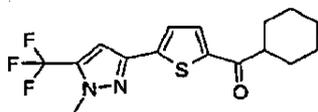
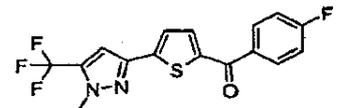
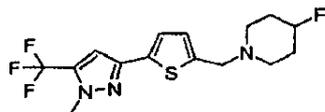
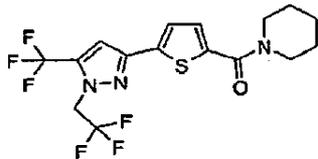
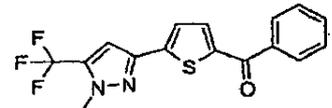
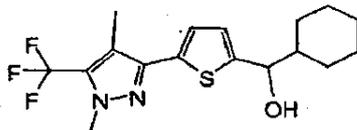
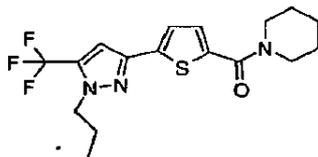
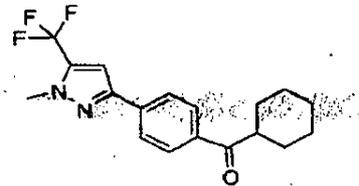
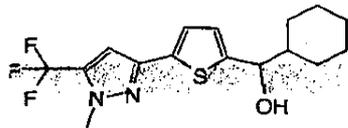
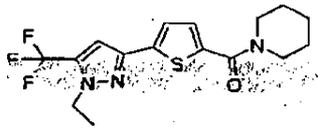
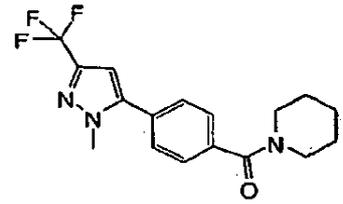
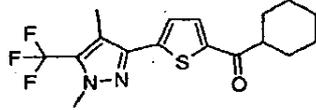
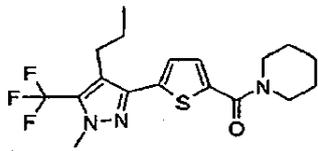




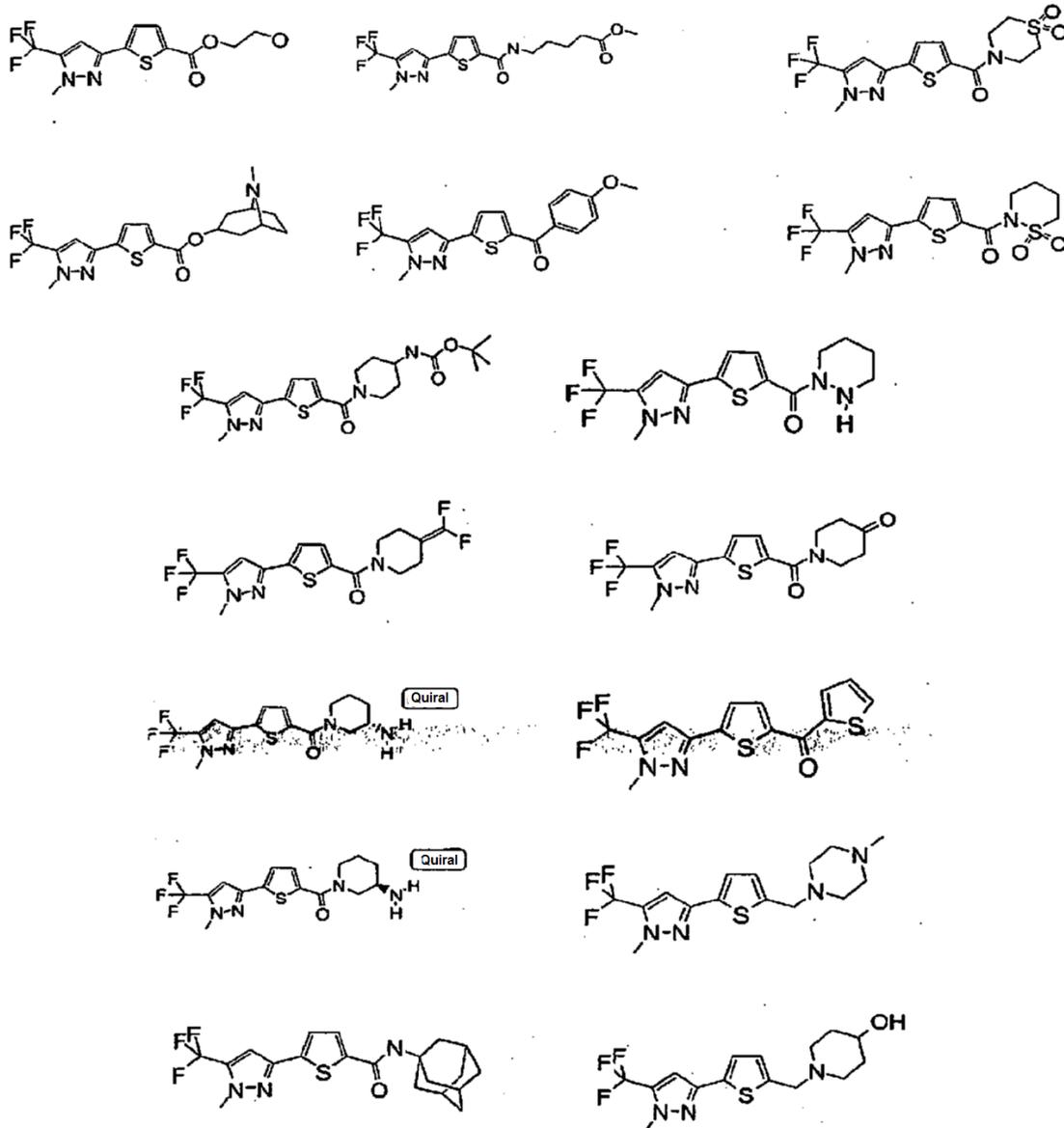






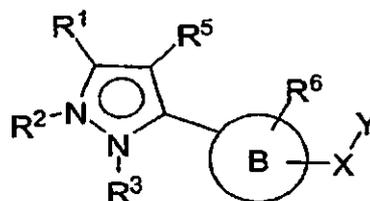






85. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones anteriores en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I es el compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores.

86. Un compuesto de fórmula I



(I)

5

en la que:

R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, sin sustituir o sustituido con uno o más R<sub>c</sub>;  
 uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está ausente y el otro es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), aminoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo o nitro, Het, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); B es Het monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros;

X es -C(=O);

Y es -OR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros que comprende átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>d</sub>;

cada R<sub>c</sub> es independientemente hidrógeno, arilo, S(O)<sub>2</sub>, alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, alcocicabonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>e</sub>;

cada R<sub>d</sub> es independientemente halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amido, alquilamido (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo amido, ácido carboxílico, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocicabonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, arilo, Hetalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>c</sub>, o dos R<sub>d</sub> se juntan con el átomo al que están unidos para formar un cetona o un anillo carbocíclico espirocíclico o heterocíclico, o dos R<sub>d</sub> se juntan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo bicíclico carbocíclico o heterocíclico, en el que cada anillo espirocíclico o bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocicabonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>NC(=O)-, fenilo o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sulfonilo, sulfonamido, urea, carbamato, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>c</sub>;

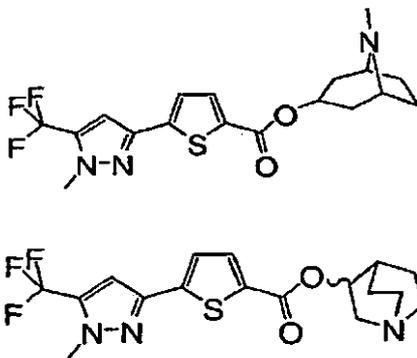
cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Het, arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het, alquilarilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Het-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilaril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocicabonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi y alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es H alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

cada R<sup>6</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, ceto o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

87. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores que se selecciona entre el grupo que consiste en



88. El compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores en el que Y=R<sup>4</sup>.

### Breve descripción de las Figuras

FIGURA 1 La Figura 1 muestra los datos para dos compuestos representativos de la invención en el ensayo de memoria contextual descrito a continuación en el presente documento. Específicamente, los compuestos 162 y 177, inyectados 20 minutos antes del entrenamiento, potenciaron significativamente la memoria contextual en ratones ("N" indica la cantidad de sujetos usados en los experimentos).

### Descripción Detallada

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario: halo es flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, etc. indican grupos lineales o ramificados; pero la referencia a un radical individual, tal como propilo abarca únicamente el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada, tal como isopropilo. Arilo representa un radical fenilo o un radical bicíclico orto-condensado que tiene aproximadamente de nueve a diez átomos en el anillo en el que al menos un anillo es aromático; Het abarca un radical de un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene un total 3-20 átomos, incluyendo átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y N(X), en el que X está ausente o es H, O, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo o bencilo, en el que uno o más de los carbonos de anillo de Het puede estar

opcionalmente sustituido con (=O); Heteroarilo abarca un radical de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que consiste en carbono y de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno distinto de peróxido, azufre y N(X), en el que X está ausente o es H, O, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo bicíclico orto-condensado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo obtenidos del mismo, particularmente un derivado benzo o uno obtenido condensando un dirradical propileno, trimetileno o tetrametileno del mismo. El término Het abarca Heteroarilo.

El término "animal" como se usa en el presente documento incluye aves, reptiles y mamíferos (por ejemplo, mamíferos domesticados y seres humanos).

La expresión "inhibición selectiva" como se usa en el presente documento significa que un compuesto inhibe la actividad de la MAO-B a un grado mayor al que inhibe la actividad de la MAO-A (*in vitro* o *in vivo*). En una realización descrita, el compuesto de fórmula I inhibe la actividad de la MAO-B dos veces más que la actividad de la MAO-A. En otra realización, el compuesto de fórmula I inhibe la actividad de la MAO-B cinco veces más que la actividad de la MAO-A. En otra realización, el compuesto de fórmula I inhibe la actividad de la MAO-B diez veces más que la actividad de la MAO-A. En otra realización, el compuesto de fórmula I inhibe la actividad de la MAO-B cien veces más que la actividad de la MAO-A.

La expresión "trastorno psiquiátrico" como se usa en el presente documento incluye trastornos psicóticos, trastornos neurológicos y trastornos neuróticos. La expresión incluye esquizofrenia, alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI); alteración cognitiva leve (MCI), delirio (estado agudo de confusión); depresión, demencia (a veces clasificada adicionalmente como demencia tipo Alzheimer o no tipo Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (por ejemplo, síndrome de Rubenstein-Taybi y de Down); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía post-cardíaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (ADD); hematoma subdural; hidrocefalia de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno de post-conmoción cerebral) o traumatismo cerebral.

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir en y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Debe apreciarse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, estereoisomérica, o regioisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que tenga las propiedades útiles descritas en el presente documento, siendo bien conocido en la técnica el modo de preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y el modo de determinar la actividad inhibidora de la MAO-B usando los ensayos convencionales descritos en el presente documento, o usando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica.

Los valores específicos y preferidos enumerados más adelante para radicales, sustituyentes e intervalos, son solo a modo de ilustración; éstos no excluyen otros valores definidos u otros valores definidos dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo o hexilo; alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo; alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo o 2-ciclohexiletilo; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi o hexiloxi; cianoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2-cuanopropilo o 4-cianobutilo; alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser acetilo, propanoilo o butanoilo; haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser yodometilo, bromometilo, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o pentafluoroetilo; hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, 2-hidroxi propilo o 2,4-hidroxi butilo; alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo o hexiloxicarbonilo; alcanoi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, pentanoiloxi o hexanoiloxi; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 3-etoxipropilo, 4,4-dimetoxibutilo; cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser cianometilo o cianoetilo; alcoxicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo o etoxicarboniletilo; arilo puede ser fenilo, indenilo o naftilo; y heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

Un valor específico para R<sup>1</sup> es trifluorometilo, fenilo, metilo, isopropilo, difluorometilo, cloro-difluorometilo o pentafluoroetilo.

Un valor específico para R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, ciclopentilo, 2-piridilo, 2-morfolinoetilo, o 2-hidroxi-etilo.

- 5 Un valor específico para R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-piridilo, ciclopentilo, fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxi-etilo, 4-clorofenilo, bencilo, 4-nitrofenilo, hidrógeno, 2-morfolinoetilo o ciclohexilo.

En una realización preferida, R<sup>3</sup> está ausente.

Un valor específico para B es 2,5-tiofenodiilo, 1,4-bencenodiilo, 1,3-bencenodiilo, 2,4-piridinadiilo o 2,6-piridinadiilo.

- 10 Un valor específico para X es -C(=O)Y, -C(=S)Y, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>Y o -S(O)<sub>2</sub>Y.

Un valor específico para Y es R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup> o -C(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>.

- 15 Un valor específico para R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, butilo, propilo, isopropilo, 2-fluorofenilo, 2-pirrolidinoetilo, 2-furilmetilo, 4-metilbencilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 4-metoxibencilo, 4-fluorobencilo, 4-piridilmetilo, 4-clorobencilo, ciclohexilo, bencilo, 4-metilfenilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-clorobencilo, 3,5-dimetilbencilo, 2-(etil)etilo, isobutilo, alilo, 2-hidroxi-etilo, fenilo, 3-fluoro-6-metilbencilo, 3-piridilmetilo, 4-fluorofenilo, 2-fenoxietilo, 5-metil-fur-2-ilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxietilo, 2-metilbutilo, 2-imidazol-4-iletilo, fenetilo, 2-morfolinoetilo, 3-metilbutilo, 2-piperidinoetilo, 3-metoxipropilo, 3-clorobencilo, 2-furilmetilo, 3,5-difluorobencilo, 2-(2-furil)etilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-cianoetilo, 2-etilbutilo, 2-pirid-3-iletilo, S- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metilfenetilo, S- $\alpha$ -metilfenetilo, 4,4-dimetoxibutilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo, 2,2-dimetoxietilo, 4-metilfenetilo, cianometilo, 3-etoxipropilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 3-morfolinopropilo, 2-hidroxi-propilo, 2-metilpropilo, etoxicarbonilmetilo, 2-metilfenilo, 2-hidroxi-fenilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, R-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, S-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 2-aminoetilo, 5-aminopentilo, 4-(4-clorofenil)piperazina o N-piperdinilo.

- 25 Un valor específico para ambos R<sup>4</sup> tomados junto con Y al que están unidos es morfolina, piperidina, 4-metilpiperidina, 2,6-dimetilmorfolina, 2-hidroximetilpirrolidina, pirrolidina, azetidina, 3-pirrolina, 4-(4-fluorofenil)piperazina, 3,5-dimetilmorfolina, 4-(2-hidroxi-etil)piperazina, 3,5-dimetilpiperidina, indolina, R-3-hidroxi-pirrolidina, 1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 2,3,4,5,6,7-hexahidroazepina, 4-hidroximetilpiperidina, 4-(N,N-dimetilamino)piperidina, 4-(1-pirrolidinil)piperidina, 4-fenilpiperidina, 4-hidroxi-4-fenilpiperidina, 4-(carboxamida)piperidina, 4-hidroxi-piperidino, 4-fenilpiperazina, 4-acetilpiperazina, 4-bencilpiperidina, 4-trifluorometilpiperidina, 3-trifluorometil piperidina, 3-fluoropiperidina, 4-fluoropiperidina, 4,4 difluoropiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-isopropilpiperizina, 4-tbutoxicarbonil-piperizina, 4-metoxipiperidina, pirrolidina o 3-fluoropirrolidina.

- 30 Un valor específico para ambos R<sup>4</sup> tomados junto con Y = carbono al que están unidos es ciclohexilo, fenilo, 4-fluorofenilo o 4-trifluorometilfenilo.

- 35 Un grupo específico de compuestos son compuestos en los que un R<sup>4</sup> es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metilo, etilo, butilo, propilo, isopropilo, 2-fluorofenilo, 2-pirrolidinoetilo, 2-furilmetilo, 4-metilbencilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 4-metoxibencilo, 4-fluorobencilo, 4-piridilmetilo, 4-clorobencilo, ciclohexilo, bencilo, 4-metilfenilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-clorobencilo, 2-furilmetilo, 3,5-dimetilbencilo, 2-(etil)etilo, isobutilo, alilo, 2-hidroxi-etilo, fenilo, 3-fluoro-6-metilbencilo, 3-piridilmetilo, 4-fluorofenilo, 2-fenoxietilo, 5-metil-fur-2-ilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxietilo, 2-metilbutilo, 2-imidazol-4-iletilo, fenetilo, 2-morfolinoetilo, 3-metilbutilo, 2-piperidinoetilo, 3-metoxipropilo, 40 3-clorobencilo, 2-furilmetilo, 2-etil)etilo, 3,5-difluorobencilo, 2-(2-furil)etilo, 3-imidazol-1-iletilo, 2-cianoetilo, 2-etilbutilo, 2-pirid-3-iletilo, S- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metilfenetilo, S- $\alpha$ -metilfenetilo, 4,4-dimetoxibutilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo, 2,2-dimetoxietilo, 4-metilfenetilo, cianometilo, 3-etoxipropilo, 3-(N,N-dimetil)propilo, 3-morfolinopropilo, 2-hidroxi-propilo, 2-metilpropilo, etoxicarbonilmetilo, 2-metilfenilo, 2-hidroxi-fenilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, R-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, S-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 2-aminoetilo, 5-aminopentilo, 4-(4-clorofenil)piperazina o N-piperdinilo.

- 45 Un valor específico para R<sup>5</sup> es metilo, etilo, bencilo, propilo y alilo.

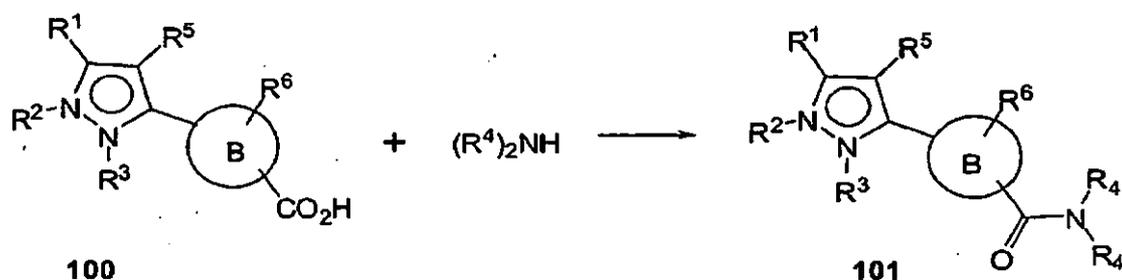
Un valor específico para R<sup>6</sup> es metilo.

- 50 Un valor específico para Het es un radical de un sistema de anillos monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3-12 átomos, incluyendo uno o más átomos de carbono, y uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y N(X), en el que X está ausente o es H, O, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo o bencilo. Los valores específicos para Het incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, imidazol, furano, piridina, 2-oxopirrolidina, furano, tetrahidrofurano, piperazina y azetidina.

Se proporcionan procedimientos para preparar compuestos de fórmula I y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son como se han dado anteriormente a menos

que se califique de otra manera.

Un compuesto de fórmula I puede prepararse usando los esquemas sintéticos generales que se ilustran más adelante. Bis arilo o Het. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, en la que X es -C(=O)- puede prepararse haciendo reaccionar un ácido intermedio de fórmula 100 con una amina de fórmula 101.

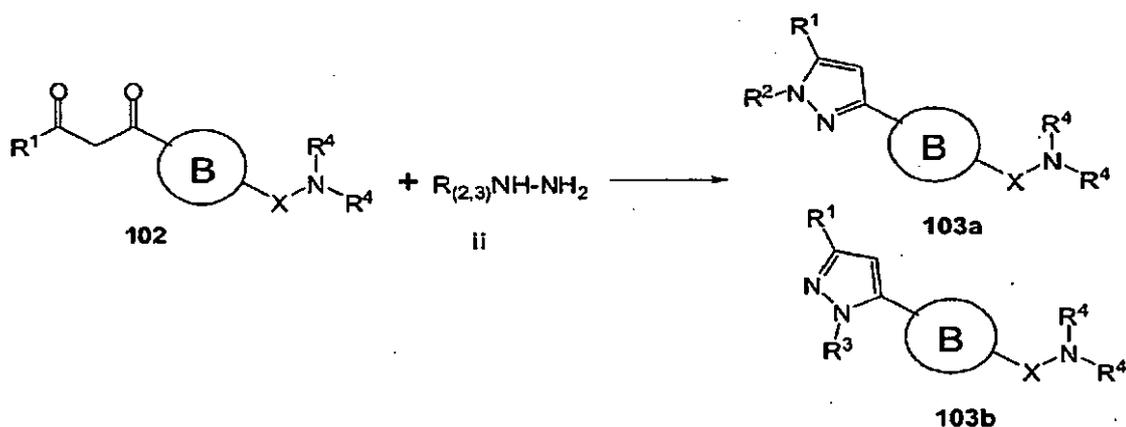


5

Una solución del ácido 100 en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) se trata con EDC-HCl, hidrato de HOBT y base de Hunig para activar el ácido; la amina necesaria se añade al ácido activado para proporcionar una amida de fórmula 101. El tratamiento acuoso convencional, seguido de cromatografía ultrarrápida de fase normal proporciona la amida purificada. La amina también puede acoplarse al ácido 100 mediante activación con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo.

10

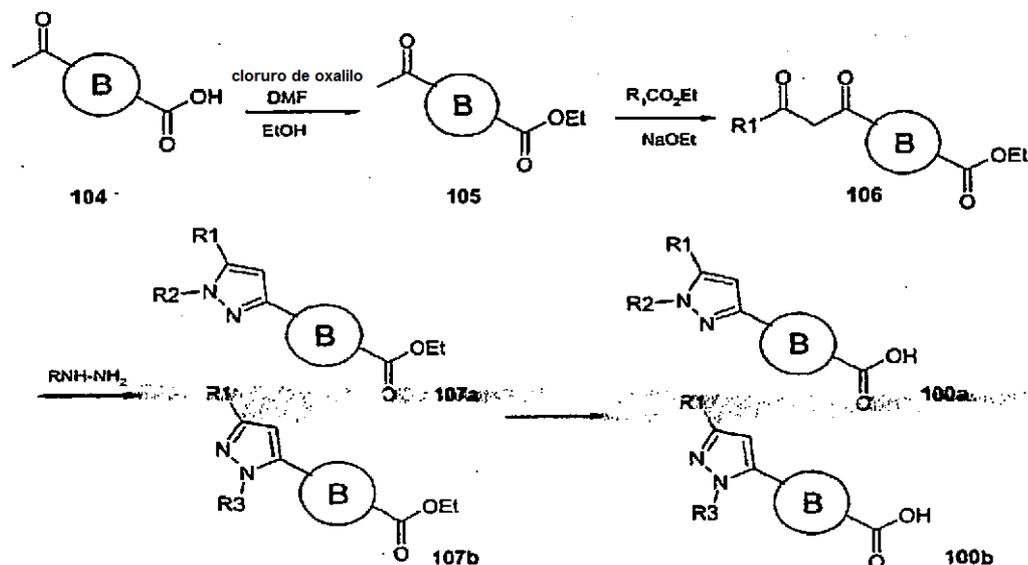
Un compuesto de fórmula 103a/b puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio dicetona de fórmula 102 con una hidrazina de fórmula ii, como se ilustra más adelante.



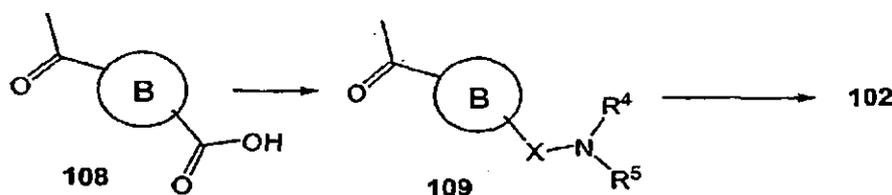
15

Se entenderá que la reacción anterior, así como otras reacciones que son útiles para preparar o modificar anillos de pirazol pueden proporcionar un sólo regioisómero o una mezcla de regioisómeros (por ejemplo, una mezcla de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> está ausente y los compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> está ausente). Cuando se origina una mezcla, los regioisómeros pueden separarse usando diversas técnicas convencionales (por ejemplo, cromatografía) que son bien conocidas.

Los ácido intermedio de fórmula **100a** y **100b** pueden prepararse como se ilustra a continuación.



Un ácido de fórmula **104** puede convertirse en el éster correspondiente usando cualquiera de las condiciones adecuadas (por ejemplo, por tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado seguido de tratamiento con un alcohol). La conversión del éster **105** en la dicetona **106**, seguido de tratamiento con la hidrazina necesaria proporciona los pirazoles **107a/b**. La posterior hidrólisis del éster en condiciones convencionales proporciona los ácidos de fórmula **100a/b**. Un intermedio dicetona de fórmula **102** puede prepararse a partir de un ceto-ácido de fórmula **108** como se ilustra más adelante.



La funcionalidad de ácido de **108** pueden convertirse en el grupo  $-XN(R^4)_2$  del compuesto **109** en condiciones convencionales. La cetona **109** puede convertirse en la dicetona **102** en condiciones convencionales, por ejemplo, por tratamiento con un éster de fórmula  $R^1COOEt$ .

En casos en que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, puede ser apropiada la administración de los compuestos en forma de sales. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato, y  $\alpha$ -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado produciendo un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Los compuestos de fórmula I pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en diversas formas adaptadas para la vía elegida de administración, es decir, oral o parenteral, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por tanto, los presentes compuestos pueden administrarse de forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y

- similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 a aproximadamente el 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.
- Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o puede añadirse un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales diversos pueden estar presentes en forma de recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma-laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparativos y dispositivos de liberación sostenida.
- El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Pueden prepararse soluciones del compuesto activo o sus sales en agua, opcionalmente mezclado con un tensioactivo no tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.
- Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infundibles, opcionalmente encapsulados en liposomas. En todos los casos, la forma final de dosificación debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El medio o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio líquido de dispersión que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres no tóxicos de glicerilo, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por la formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse mediante el uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son secado al vacío y las técnicas de secado por congelación, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente filtradas a esterilidad.
- Para administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.
- Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendas y otros vendajes, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.
- También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas extensibles, geles, pomadas, jabones, y similares, para su aplicación directamente a la piel del usuario.

Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro*, y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo véase la patente de Estados Unidos N° 4.938.949.

- 5 La cantidad del compuesto, o una sal o derivado activo del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variará no solamente con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar y la edad y estado del paciente y finalmente será a juicio del médico o clínico encargado.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día, tal como de 10 0,75 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del destinatario por día, preferentemente en el intervalo de 1 a 90 mg/kg/día, más preferentemente en el intervalo de 1 a 60 mg/kg/día.

El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 1 a 1000 mg, convenientemente de 10 a 750 mg, más convenientemente, de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

- 15 De forma ideal, el ingrediente activo debe administrarse para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75  $\mu\text{M}$ , preferentemente, de aproximadamente 1 a 50  $\mu\text{M}$ , más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30  $\mu\text{M}$ . Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución del 0,05 al 5 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o la administración oral en forma de un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg del 20 ingrediente activo. Los niveles sanguíneos deseables pueden mantenerse por infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o por infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del ingrediente o ingredientes activos.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o en forma de dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La propia 25 sub-dosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones diferentes libremente espaciadas.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes que son eficaces para mejorar la cognición y/o uno o más agentes terapéuticos que son eficaces para tratar la esquizofrenia, alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI); alteración cognitiva leve (MCI), delirio (estado agudo de confusión); depresión, demencia (a veces clasificada adicionalmente como demencia tipo Alzheimer o no tipo Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (por ejemplo, síndrome de Rubenstein-Taybi y de Down); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía post-cardíaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (ADD); hematoma subdural; hidrocefalia de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno de post-conmoción cerebral) o 35 traumatismo cerebral (véase DSM-IV, APA 1994).

La capacidad de un compuesto de la invención de actuar como inhibidor de la MAO-B puede determinarse usando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la técnica, o usando el siguiente ensayo.

#### Ensayo de inhibición de la MAO

40 El ensayo enzimático de la MAO se realizó de acuerdo con el procedimiento fluorométrico descrito por Matsumoto y colaboradores (Matsumoto, y col., Clin. Biochem., 1985 18, 126-129) con las siguientes modificaciones. Se usaron MAO-A y MAO-B recombinantes humanas expresadas en células de insecto. Para ambos ensayos, se preincubó el compuesto de ensayo y/o el vehículo con la enzima purificada en tampón fosfato pH 7,4 durante 15 minutos a 37 °C. La reacción se inició mediante la adición de quinuramina 50  $\mu\text{M}$ . Tras un periodo de incubación de 60 minutos, la reacción se terminó mediante la adición de NaOH 6 N. La cantidad de 4-hidroxiquinolina formada se determinó 45 espectrofluorimétricamente a 325 nm/465 nm. Los resultados se convirtieron a porcentaje de inhibición y las  $\text{CI}_{50}$  se determinaron usando el programa XLfit de IDBS (ID Business Solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB RU). Los compuestos de la invención representativos se evaluaron en este ensayo. Normalmente, los compuestos de la invención mostraron propiedades inhibitorias de la MAO-B a 0,1-10  $\mu\text{M}$ , normalmente al 5-100 %. Los compuestos preferidos también demostraron selectividad para la MAO-B sobre la 50 MAO-A.

La capacidad de un compuesto de activar CREB puede determinarse usando el siguiente ensayo (véase el documento WO 2004/016227).

#### Ensayo de activación de CREB

55 El siguiente ensayo de CRE-Luci es un procedimiento bien fundado de alto rendimiento para identificar compuestos que potencian la cognición aumentando la función de la vía CREB. El ensayo posibilita la identificación de potenciadores cognitivos que no afectan a la función de la vía CREB solamente, sino que actúan aumentando

(potenciando) la función de la vía CREB en combinación con un agente estimulador de la función CREB.

El ensayo se realiza (a) poniendo en contacto células huésped (particularmente células de origen neural (por ejemplo, células SK-N-MC de neuroblastoma humano) que tienen un gen de luciferasa unido de forma funcional a un promotor CRE con un compuesto de ensayo y una dosis subóptima de un agente estimulador de la función CREB (por ejemplo, forskolina); (b) determinando la actividad luciferasa en las células huésped que se han puesto en contacto con el compuesto de ensayo y con el agente estimulador de la función CREB; y (c) comparando la actividad luciferasa determinada en la etapa (b) con la actividad luciferasa en células de control que se han puesto en contacto con el agente estimulador de la función CREB y que no se han puesto en contacto con el compuesto de ensayo (es decir, células de control que se han puesto en contacto con el agente estimulador de la función CREB solamente).

Las células huésped que comprenden el gen de luciferasa unido de forma funcional a un promotor CRE pueden prepararse introduciendo en las células una construcción de ADN que comprende un gen de luciferasa unido de forma funcional a un promotor CRE. Las construcciones de ADN pueden introducirse en las células de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, transformación, captación directa, precipitación con fosfato cálcico, electroporación, bombardeo con proyectiles, uso de liposomas). Dichos procedimientos se describen en más detalle, por ejemplo, en Sambrooke y col., *Molecular cloning: A laboratory Manual*, 2ª edición (Nueva York: Cold Spring Harbor University Press) (1989); y Ausubel, y col., *Current Protocols in Molecular Biology* (Nueva York: John Wiley & Sons) (1998).

Las células SK-N-MC transfectadas de forma estable con la construcción CRE-luc se siembran en placas de ensayo blancas de 96 pocillos (PerkinElmer) a una concentración de 20.000 células/pocillo en 100 µl de medio completo MEM. Estas células se incuban en una incubadora de CO<sub>2</sub> en condiciones convencionales de cultivo celular. Después de 18 a 24 horas de incubación, las células se tratan con un control de vehículo (DMSO, Sigma), los compuestos de ensayo (concentración final 5 µM), o un control positivo (HT-0712, concentración final 5 µM) (16 pocillos para cada tratamiento) durante 2 horas. Después se añade forskolina (concentración final 5 µM, Sigma) a 8 pocillos de cada grupo de tratamiento y se añade una cantidad equivalente de DMSO a los otros 8 pocillos. Seis horas después de la adición de forskolina, se mide la actividad luciferasa añadiendo 25 µl de reactivo de ensayo (kit BriteLite, PerkinElmer) a cada pocillo. Después de incubación a temperatura ambiente durante 3 minutos, se detecta la luminescencia usando un lector de placa Wallac Victor5 (PerkinElmer). La proporción de inducción de la transcripción se obtiene normalizando la actividad luciferasa del compuesto o control positivo en presencia de forskolina sobre el tratamiento con forskolina solamente. El tratamiento con compuesto solamente sirve como control para determinar si el compuesto puede activar el promotor CRE por sí mismo.

Se descubrió que los compuestos representativos de la invención aumentaba la función de la vía CREB usando este ensayo.

La capacidad de un compuesto de modular el comportamiento cognitivo puede evaluarse usando el siguiente ensayo para medir la memoria después de condicionamiento por miedo contextual.

#### Ensayo de memoria contextual: condicionamiento por miedo

La memoria contextual es una forma de condicionamiento pauloviano por miedo en que un ratón virgen se sitúa en una nueva cámara (contexto) que contiene distintas señales visuales, olfatorias y táctiles. Después de un par de minutos de aclimatación, el ratón recibe un breve choque eléctrico leve en sus patas. A partir de esta experiencia negativa, el ratón recordará durante meses que esa cámara es peligrosa. Cuando se sitúa de nuevo en el mismo contexto algún tiempo después del entrenamiento, la respuesta natural del ratón al peligro es "congelarse", quedarse de piedra inmóvil durante muchos segundos. Esto es similar a lo que sucede a los seres humanos cuando experimentan miedo. El porcentaje de tiempo durante un periodo de observación que el ratón pasa congelado representa una medición cuantitativa (valor de memoria) de su memoria del contexto.

El condicionamiento contextual se ha usado extensivamente para investigar los sustratos neurales que median el aprendizaje motivado por miedo (Phillips, R. G., LeDoux, J. E., *Behav Neurosci*, 1992, 106, 274-285; Kim, J. J., y col., *Behav Neurosci*, 1993, 107, 1093-1098; Bourtchouladze, R., y col., *Learn Mem*, 1998, 5, 365-374; y Bourtchouladze, R y col., *Cell*, 1994, 79, 59-68). El condicionamiento contextual también se ha usado para estudiar el impacto de diversas mutaciones sobre la memoria dependiente del hipocampo (Bourtchouladze, R., y col., *Learn Mem*, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., y col., *Cell*, 1994, 79, 59-68.; Silva, A. J., y col., *Curr Biol*, 1996, 6, 1509-1518; Kogan J. L. y col., *Curr Biol*, 1997, 7, 1-11; Abel, T., y col., *Cell*, 1997, 88, 615-626; y Giese K.P., y col., *Science*, 1998, 279, 870-873); y las diferencias de estirpe y fondo genético en ratones (Logue, S. F., y col., *Behav Neurosci*, 1997, 111, 104-113; y Nguyen, P. V., y col., *Learn Mem*, 2000, 7, 170-179). Como una memoria robusta puede activarse con una sesión de entrenamiento de pocos minutos, el condicionamiento contextual ha sido especialmente útil para estudiar la biología de los procesos temporalmente distintos de memoria a corto y largo plazo (Kim, J.J., y col., *Behav Neurosci*, 1993, 107, 1093-1098; Bourtchouladze, R., y col., *Learn Mem*. 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., y col., *Cell*, 1994, 79, 59-68; y Abel, T., y col., *Cell*, 1997, 88, 615-626). Por tanto, el condicionamiento contextual es un excelente modelo para evaluar el papel de diversos compuestos de fármaco nuevos en la memoria dependiente del hipocampo.

Se usaron ratones macho C57BL/6 adultos jóvenes (10-12 semanas de edad) y ratas macho Sprague Dawley de 250-300 g (Taconic, NY). Los ratones se alojaron en grupos (5 ratones) en jaulas convencionales de laboratorio mientras que las ratas se alojaron en parejas y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12. Los experimentos se realizaron siembre durante la fase de luz del ciclo. Con la excepción de los momentos de ensayo, los ratones  
 5 tuvieron acceso ad lib al alimento y agua. Los experimentos se realizaron de acuerdo con la garantía de bienestar animal nº A3280-01 y los animales se mantuvieron de acuerdo con las directrices del acta de bienestar animal y el departamento de salud y servicios humanos.

Para evaluar la memoria contextual, se usó una tarea de condicionamiento por miedo contextual modificada originalmente desarrollada para la evaluación de la memoria en ratones CREB knock-out (Bourtchouladze, R., y col., Cell, 1994, 79, 59-68). En el día de entrenamiento, se situó al ratón en la cámara de condicionamiento (Med Associates, Inc., VA) durante 2 minutos antes del inicio del estímulo incondicionado (US), 0,5 mA, de 2 segundos de choque en la pata. El US se repitió dos veces con un intervalo inter-ensayo de 1 min. entre choques. El entrenamiento se realizó mediante el paquete de software automatizado (Med Associates, Inc., VA). Después del último ensayo de entrenamiento, los ratones se dejaron en la cámara de condicionamiento durante otros 30  
 10 segundos y después se situaron de nuevo en sus jaulas de alojamiento. A las 24 horas después del entrenamiento, el ratón se situó en la misma cámara de entrenamiento y se evaluó la memoria contextual valorando el comportamiento de congelación ('congelación' sirve como valor de memoria). La congelación se definió como la ausencia completa de movimiento en intervalos de 5 segundos (Kim, J. J., y col., Behav Neurosci, 1993, 107, 1093-1098; Phillips, R. G., LeDoux, J. E., Behav Neurosci, 1992, 106, 274-285; Bourtchouladze, R., y col., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., y col., Cell, 1994, 79, 59-68; y Abel, T., y col., Cell, 1997, 88, 615-626). El tiempo de ensayo total duró 3 minutos. Después de cada sujeto experimental, se limpió minuciosamente el aparato experimental con etanol al 75 %, agua, se secó, y se ventiló durante unos minutos.

Todos los experimentos se diseñaron y realizaron de un modo equilibrado, lo que significa que (i) para cada condición experimental (por ejemplo, un efecto de dosis específico) se usó una cantidad igual de ratones  
 25 experimentales y de control; y (ii) cada condición experimental se repitió 2-3 veces independientes, y se añadieron días de repetición para generar una cantidad final de sujetos. Se grabó el procedimiento de cada experimento. En cada experimento, el experimentador era inconsciente (ciego) del tratamiento de los sujetos durante el entrenamiento y el ensayo. Los datos se analizaron por ensayo t de Student para muestras independientes usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como la media  $\pm$  ETM.

Los compuestos se disolvieron en DMSO al 1 %/PBS y se administraron por vía intraperitoneal (I.P.) en un volumen de 8 ml/kg 20 min. antes del entrenamiento. Los animales de control recibieron vehículo solamente (DMSO al 1 %/PBS). Para administración oral, los compuestos se disolvieron en DMSO al 30 %/CMC al 70 %. Por consiguiente, los animales de control recibieron DMSO al 30 %/CMC al 70 %. Para cada procedimiento de entrenamiento e  
 35 inyección de fármaco, se usó un grupo experimentalmente virgen de animales.

Para evaluar los efectos del compuesto 162 y el compuesto 177 sobre la memoria contextual, se inyectó a los ratones un compuesto o vehículo 20 minutos antes del entrenamiento y se les entrenó con 2 ensayos de entrenamiento (US). Los ratones después se ensayaron en el mismo contexto 24 horas después del entrenamiento (Figura 1). La administración I.P. de 0,01 mg/kg de cada compuesto facilitó significativamente la congelación al  
 40 contexto 24 h después del entrenamiento. También se ensayaron compuestos representativos de la invención y se descubrió que producían efectos de comportamiento cuando se administraban por vía oral.

La capacidad de un compuesto de modular el comportamiento cognitivo también se evaluó usando el siguiente ensayo de reconocimiento de objetos.

#### Ensayo de reconocimiento de objetos

El reconocimiento de objetos es una tarea etológicamente relevante para roedores, que no resulta del refuerzo negativo (choque en las patas). Esta tarea se basa en la curiosidad natural de los roedores por explorar nuevos objetos en sus entornos más allá de los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar," el animal debe haberlo presenciado anteriormente y recordar esa experiencia. Por tanto, los animales con mejor memoria prestarán atención y explorarán un nuevo objeto más que un objeto familiar para ellos. Durante el ensayo, se le presenta al animal el objeto de entrenamiento y un segundo objeto nuevo. El recuerdo del objeto de entrenamiento lo convierte en familiar para el animal, y después usa más tiempo explorando el nuevo objeto reciente en lugar del familiar (Bourtchouladze, R., y col., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522). Los recientes estudios de formación de neuroimágenes en seres humanos demostraron que la memoria en reconocimiento de objetos depende de la corteza prefrontal (PFC) (Deibert, y col., Neurology, 1999, 52, 1413-1417). Coherente con estos hallazgos, ratas con las lesiones PFC muestran mala memoria de trabajo cuando se les requiere discriminar entre objetos familiares y nuevos (Mitchell, J.B. Laiacona, J., Behav Brain Res, 1998, 97, 107-113). Otros estudios sobre monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para el reconocimiento de nuevos objetos (Teng, E., y col., J. Neurosci, 2000, 20, 3853-3863; y Mumby, D. G., Brain Res 2001, 127, 159-181). Por tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un excelente modelo de comportamiento para evaluar los efectos de compuestos de fármaco sobre la  
 45 50 55 60 tarea cognitiva asociada con la función del hipocampo y la corteza.

Antes del inicio del entrenamiento, se manipuló a los animales durante 3-5 minutos durante 5 días. El entrenamiento y el ensayo se realizaron de forma idéntica para ratones y ratas con una excepción de dimensiones del aparato de entrenamiento (para ratones: una caja de Plexiglás de Long=48 cm; Anch=38 cm y Alt=20 cm; para ratas: una caja de Plexiglás de Long=70 cm; Anch=60 cm y Alt=35 cm). El día antes del entrenamiento, se situó un animal individual en un aparato de entrenamiento localizado en una habitación escasamente iluminada y se permitió que se habituaran al entorno durante 15 minutos (véase también Pittenger, C., y col., *Neuron*, 2002, 34, 447-462; y Bourtchouladze, R., y col., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 10518-10522). El entrenamiento se inició 24 horas después de la habituación. Se situó de nuevo un animal en la caja de entrenamiento, que contenía dos objetos idénticos (por ejemplo, un pequeño objeto con forma de cono), y se dejó que explorara estos objetos. Los objetos se colocaron en el área central de la caja y la posición espacial de los objetos (lados izquierdo-derecho) se compensó entre sujetos. Los animales se entrenaron durante 15 minutos. Para ensayar la retención de memoria, se observó a los animales durante 10 minutos 24 horas después del entrenamiento. Se presentó a un roedor dos objetos, uno de los cuales se usó durante el entrenamiento, y por tanto era 'familiar' y el otro de los cuales era nuevo (por ejemplo, un objeto pequeño con forma de pirámide). Para asegurar que los objetivos de discriminación no difieren en olor, después de cada sujeto experimental, se limpiaban minuciosamente el aparato y los objetos con etanol al 90 %, se secaban y se ventilaban durante unos minutos.

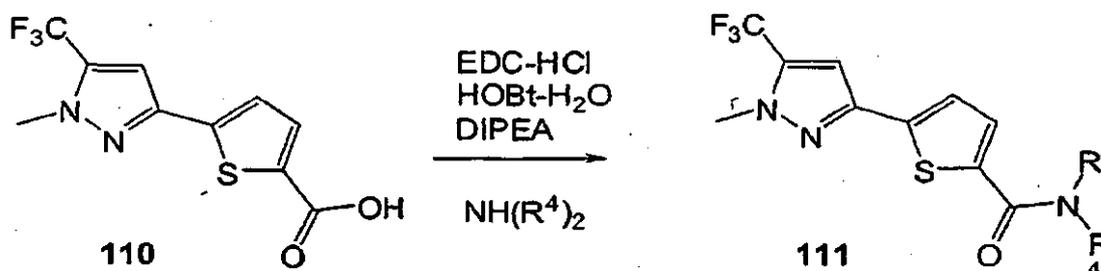
Los experimentos se grabaron en video mediante un sistema de videocámara suspendida. Después un observador independiente revisó las cintas y se determinaron los siguientes parámetros de comportamiento: tiempo de exploración de cada objeto; tiempo total de exploración de los objetos; cantidad de aproximaciones a los objetos; y tiempo (latencia) hasta el primer acercamiento a un objeto. El índice de discriminación - valor de memoria - se determinó como se ha descrito previamente (Ennaceur, A., Aggleton, J.P., *Behav Brain Res*, 1997, 88, 181-193; y Bourtchouladze, R., y col., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 10518-10522). Estos datos se analizaron por ensayo t de Student para muestras independientes usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como media  $\pm$  ETM.

Los siguientes Ejemplos ilustran procedimientos que generalmente son útiles para preparar compuestos de la invención.

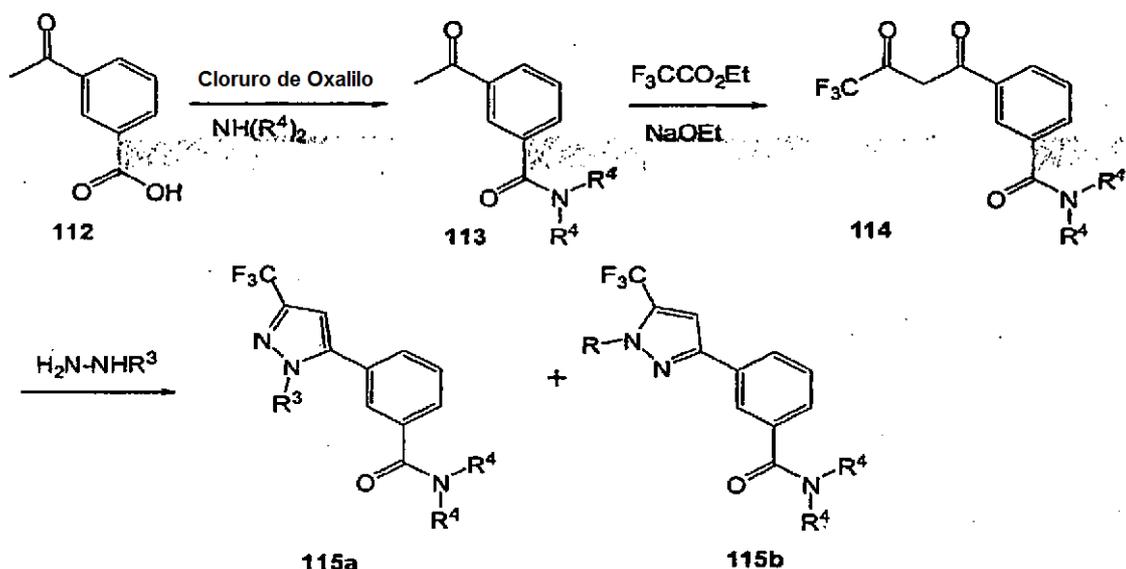
### Ejemplos

Los compuestos que no entran dentro del alcance de la reivindicación 1 son compuestos comparativos.

**Ejemplo 1 Preparación de un compuesto en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, X es -C(=O)- y B es un Anillo Tiofeno.**



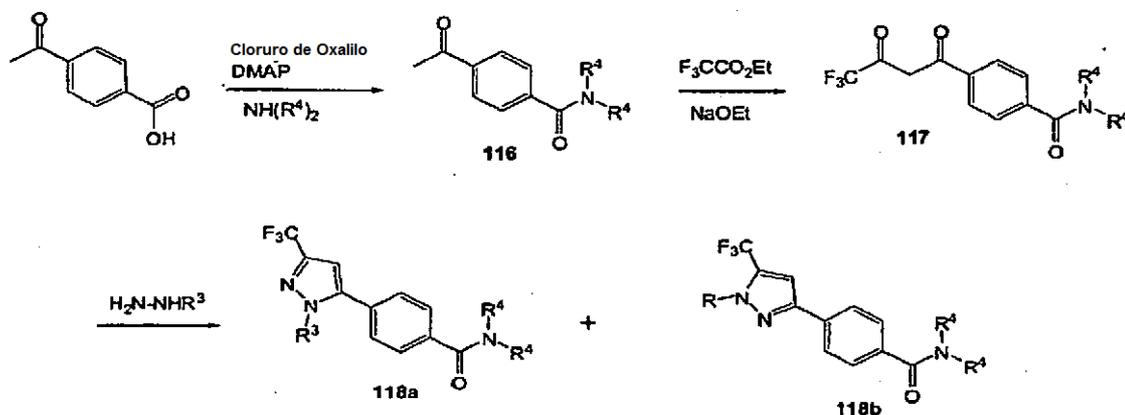
Una solución del ácido disponible en el mercado se mezcló en DMF. A la solución se le añadieron EDC-HCl, hidrato de HOBt y base de Hunig para activar el ácido; al ácido activado se le añadió la amina deseada para producir el producto final. Las reacciones experimentaron tratamiento acuoso convencional y posteriormente los productos en bruto se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida de fase normal. Se confirmaron la pureza e identidad de los productos finales por CL/EM.

Ejemplo 2 Preparación de un Compuesto en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, X es -C(=O)- y B es un Anillo Fenilo

5 Se añadió cloruro de oxalilo a ácido 3-acetil-benzoico (112) en diclorometano por debajo de 20 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró para retirar el exceso de reactivo. El residuo se disolvió en diclorometano recién preparado, se enfrió por debajo de 20 °C, después se siguió de la adición de amina secundaria y trietilamina. La reacción se agitó durante 1 hora, se detuvo con agua, después se lavó con HCl al 5 % para retirar el exceso de trietilamina. Posteriormente, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 5 % para retirar material de partida sin reaccionar, después se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 3-acetil-N,N-dialquilbenzamida (113) con un rendimiento del 75-80 %.

10 El tratamiento de la 3-acetil-benzamida 113 con una solución preformada de etil metil-orto-trifluoroacetato sódico, preparado por la mezcla de NaOMe y trifluoroacetato de etilo en benceno, convirtió eficazmente el material en compuesto diceto. La acidificación posterior de la reacción en bruto seguido de la extracción en un disolvente orgánico dio el compuesto 114 con rendimientos del 85-90 %

15 Los compuestos de pirazol finales (115a/b) se sintetizaron mediante la adición de la hidrazina sustituida adecuada al compuesto 114 en etanol, etanol acidificado o ácido acético, dependiendo de la hidrazina específica utilizada.

Ejemplo 3 Preparación de un Compuesto en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, X es -C(=O)- y B es un Anillo Fenilo

20 Se añadió Cloruro de oxalilo a ácido 4-acetil-benzoico en diclorometano y DMF por debajo de 20 °C, y la masa de reacción se concentró para retirar el exceso de reactivo. El residuo se disolvió en diclorometano recién preparado y después se añadió la amina secundaria. Todavía por debajo de 20 °C, se añadió trietilamina y se agitó durante una hora. La reacción se interrumpió con agua, se lavó con HCl al 5 % para retirar el exceso de trietilamina, y después se lavó con bicarbonato sódico al 5 % para retirar el material de partida sin reaccionar. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 4-acetildialquil benzamida 116 con rendimientos del 85-90 %.

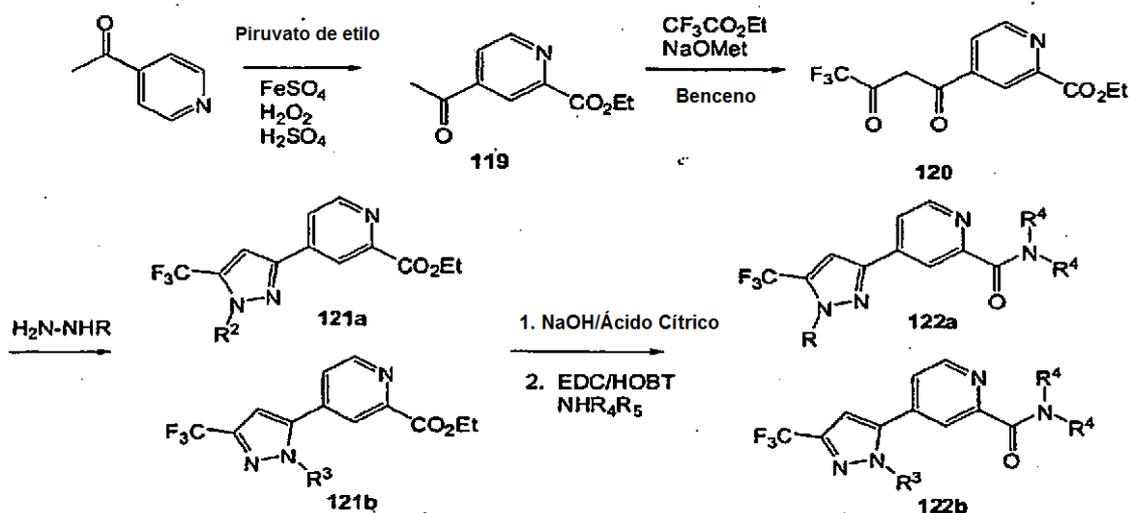
El tratamiento de la benzamida con etil metil-orto-trifluoroacetato sódico preformado a partir de NaOMe y trifluoroacetato de etilo en benceno y la reacción del orto-alcóxido preformado con 4-acetil-N,N-dialquil benzamida y posterior acidificación, seguido de la extracción dio los compuestos **117** con rendimientos del 50-55 %.

- 5 Los compuestos de pirazol finales **118a/b** se sintetizaron mediante la adición de la hidrazina adecuadamente sustituida al compuesto **117** en etanol, etanol acidificado o ácido acético, dependiendo de la hidrazina específica usada.

#### Ejemplo 4 Preparación de un Compuesto en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, X es -C(=O)- y B es un Anillo Piridina

Dos procedimientos (A y B) se usaron para la síntesis de compuestos de piridina 2,4-disustituidos.

Procedimiento A: (R<sup>3</sup> = 2,2,2-Trifluoroetilo, fenilo, 2-hidroxietilo, bencilo, 2-piridilo)



- 10 Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso (30 %, 130 ml, 1,2 mmol) a piruvato de etilo (216 g, 1,9 mol) de -5 °C a 5 °C con agitación. La solución resultante se añadió gota a gota a una mezcla de 4-acetilpiridina (15,0 g, 0,12 mmol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (12,4 g, 0,12 mmol) y sulfato ferroso heptahidrato (345 g, 0,12 mmol) en diclorometano (1,5 l) y agua (100 ml) durante un periodo de 2 horas a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 30 min más, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La fases orgánicas se combinaron y se lavaron con sulfito sódico acuoso al 5 %, seguido de agua, se secaron y se purificaron para dar **119** (5,79 g, 24 %).

- 15 Una solución preformada de etil metil-orto-trifluoroacetato sódico a partir de NaOMe y trifluoroacetato de etilo se hizo reaccionar con éster etílico del ácido 4-acetil-piridin-2-carboxílico en benceno. Después de someter a reflujo la reacción durante una noche, la mezcla se acidificó y se extrajo con un disolvente orgánico para dar **120** con rendimientos del 65-70 %

- 20 A 1 equivalente de del compuesto diceto **120**, se le añadieron 1,2 equiv. de la hidrazina monosustituida en un medio de ácido acético. La reacción se controló por TLC. Se realizó tratamiento añadiendo una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a pH = 8-9, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **121a/b** con un rendimiento del 40-50 %.

- 25 El Compuesto **121a/b** se disolvió en 1,5 equiv. de  $\text{NaOH}$  en agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió una solución al 20 % de ácido cítrico a aproximadamente pH 2. El producto se extrajo en acetato de etilo y se concentró. Al intermedio de ácido en DMF se le añadieron 1,5 equiv. de  $\text{EDCI}$ , 1,3 equiv. de HOBT, 1,3 equiv. de dialquilamina y 4 equiv. de diisopropiletilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La conclusión de la reacción se controló por TLC. A la mezcla se le añadieron agua y etilo, la fase de acetato de etilo se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir compuestos de la estructura general de **122a/b**.

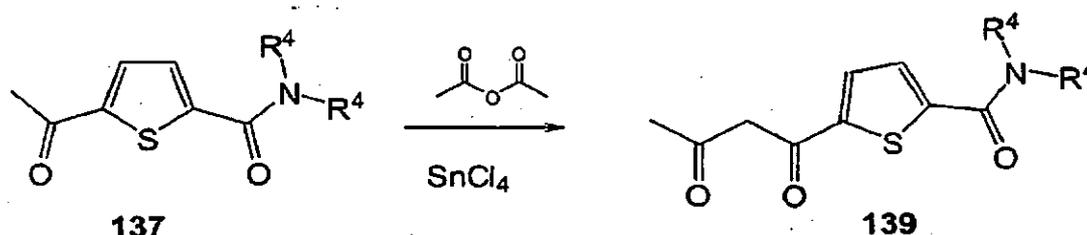




5 disolvió en una cantidad mínima de THF, se añadió lentamente a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 2 horas a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se calentó a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 min más. La mezcla se enfrió de nuevo a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , seguido de la adición de cloruro de benzoílo (5,13 g, 36,51 mmoles), añadido lentamente durante 20 min. La reacción se agitó durante 3 horas a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se detuvo con 23 ml de HCl 1,5 N. El producto se extrajo con diclorometano, después se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado **138** con un rendimiento del 20-25 %.

La dicetona **138** se convirtió en un compuesto de fórmula I usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 más adelante.

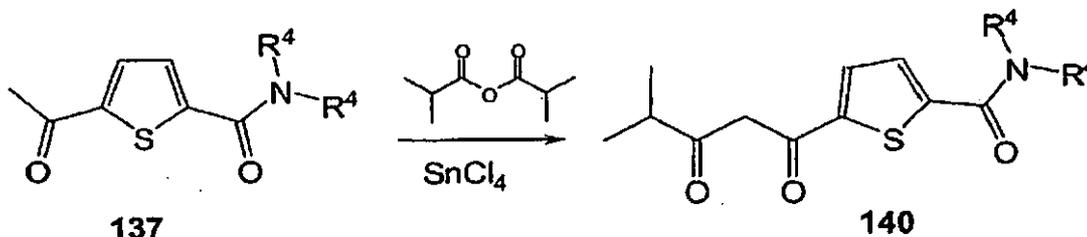
**Ejemplo 7 Preparación de un Compuesto en el que  $R^1$  es Metilo, X es  $-\text{C}(=\text{O})-$  Y = N y B es un anillo Tiofeno**



15 Se añadió gota a gota cloruro estánico (1,32 g, 5,07 mmol) durante un periodo de 50 min a una mezcla agitada de la amida **137** (0,5 g, 2,53 mmol) y anhídrido acético (1,03 g, 10,14 mmol), que se preenfrió a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Durante la adición, la temperatura no excedió  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de reposar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $0-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se hidrolizó agitando durante 7 horas con HCl al 30 % (1 ml). Se añadió agua (20 ml) en la mezcla y se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y el sólido en bruto de color amarillo parduzco se purificó por cromatografía en columna usando cloroformo y metanol. El producto **139** se aisló con un rendimiento del 40-45 %.

La dicetona **139** se convirtió en un compuesto de fórmula I usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 más adelante.

20 **Ejemplo 8 Preparación de un Compuesto en el que  $R^1$  es Isopropilo, X es  $-\text{C}(=\text{O})-$ , Y = N y B es un Anillo Tiofeno**



30 Se añadió gota a gota cloruro estánico (19,8 g, 76,06 mmol) durante un periodo de 1 hora, a una mezcla agitada de la amida **139** (5 g, 25,35 mmol) y anhídrido isobutírico (24,06 g 152,12 mmol) que se enfrió por debajo de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Durante esta adición, la temperatura nunca excedió  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de reposar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $0-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se hidrolizó agitando durante 7 h con HCl al 30 % (25 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y un sólido de color amarillo parduzco se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo y metanol para dar un rendimiento del 45-50 % del producto **140**.

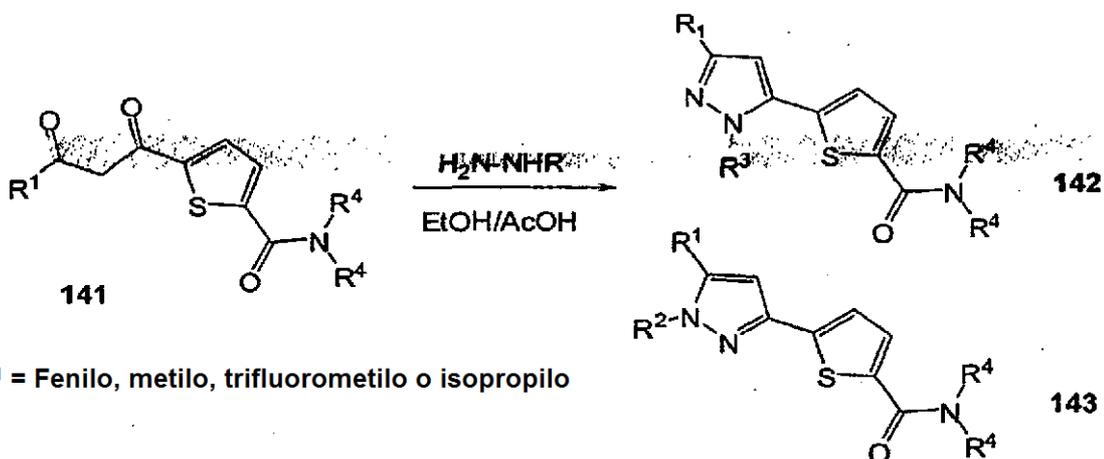
35 La dicetona **140** se convirtió en un compuesto de fórmula I usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 más adelante.

El agente de acilación, anhídrido isobutírico, se preparó de la siguiente manera. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (85 g, 703,03 mmoles) a ácido isobutírico (50 g, 562,4 mmol) durante 45 minutos. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y el cloruro de ácido se aisló por destilación. A una mezcla de piridina (40 g, 506 mmol) y benceno seco (50 ml), se le añadió cloruro de isobutirilo (27 g, 253 mmol). Después, se añadió lentamente ácido isobutírico (22,32 g, 253 mmol) durante 10 minutos y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con benceno seco. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto de color rojizo.

**Ejemplo 9 Preparación de un Compuesto en el que R<sup>1</sup> es Fenilo, Metilo, Trifluorometilo, Cloro-difluorometilo, Pentafluoroetilo o Isopropilo; X es -C(=O)-; Y = N; y B es un Anillo Tiofeno**

Los siguientes procedimientos (1-4) se usaron para la construcción del resto pirazol cuando el anillo B fue un tiofeno

Ciclación con hidrazinas sustituidas



5

Procedimientos de Ciclación:

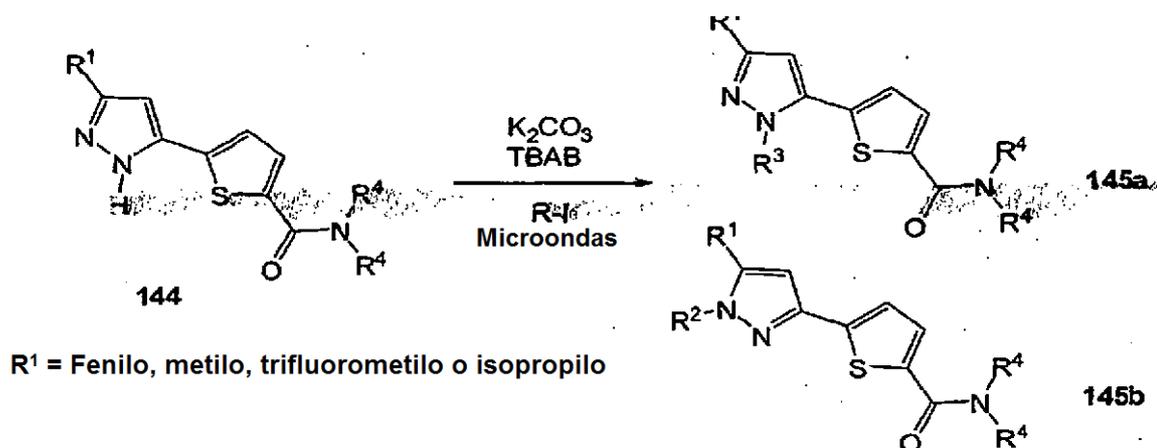
Una mezcla equimolar del armazón **141** e hidrazina mono sustituida se mezclaron juntas en etanol que contenía unas pocas gotas de ácido acético. La masa de reacción se agitó durante más de 12 h a temperatura ambiente y se supervisó por TLC.

- 10 Se mezclaron juntas cantidades equimolares del armazón **141** y clorhidrato de hidrazina monosustituida (para bencil, ciclopentil y 4-clorofenil hidrazinas que estaban presentes en forma de sales de HCl) en etanol y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente y se supervisó por TLC.

Se mezclaron juntas cantidades equimolares del armazón **141** y 2-hidrazino piridina en ácido acético. La reacción se agitó a la temperatura de reflujo y el progreso de la reacción se controló por TLC.

- 15 Se mezclaron juntas la mezcla equimolar del armazón **141** y mono alquil hidrazinas en ácido acético. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente se supervisó por TLC.

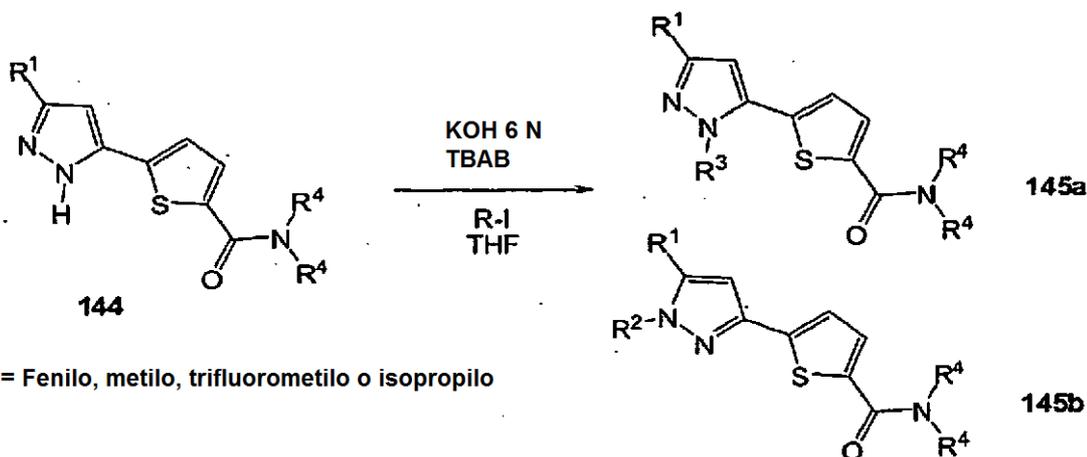
N-alkilación de 1-H Pirazoles Usando Microondas



- 20 Las síntesis se realizaron mezclando el compuesto **144** con exceso de yoduro de alquilo y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). Las mezclas se adsorbieron sobre carbonato potásico y se irradiaron en un frasco de cristal abierto (15 ml) en un horno microondas doméstico durante 2-3 min para proporcionar compuestos **145a/b**.

## Procedimiento de Transferencia de fase para N-alquilación de 1-H-Pirazoles

En determinados casos, la utilidad de la alquilación asistida por microondas se limitó debido a la volatilidad de determinados yoduros de alquilo, tales como yoduros de metilo y etilo, que previnieron la conversión completa en el producto deseado. El siguiente procedimiento se usó en dichos casos.

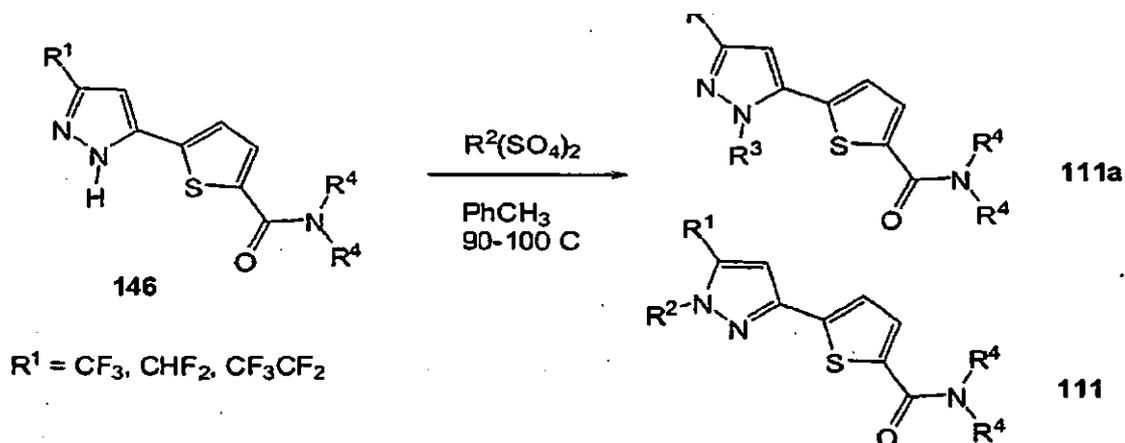


5

A una solución de 1 ml de THF y 1 ml de una solución 6 N de KOH se le añadieron 200 mg de N-1-H pirazol **144** y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadieron 2 equivalentes del haluro de alquilo necesario, que posteriormente se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción estuvo completa según se determinó por TLC.

## 10 Procedimiento de Dialquil Sulfato para N-alquilación de 1-H-Pirazoles

Pueden alquilarse pirazoles con favoreciendo bien regioespecíficamente el producto **111** en condiciones no básicas usando sulfatos de dialquilo. Generalmente, se obtuvieron proporciones >9:1 (**111**:**111a**).

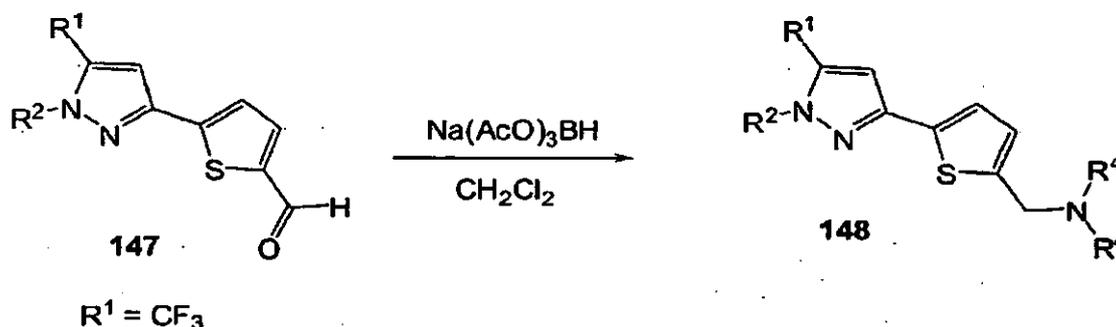


15

Una suspensión del pirazol **146** en tolueno (~10 ml/g) se trató con sulfato de dimetilo (1,5 equiv.) y se calentó a 90-100 °C durante 24 h, momento en el que se añadieron 0,125 equiv. más de sulfato de dimetilo, seguido de 10 h de calentamiento. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un sólido en bruto. Los dos productos regioisoméricos, **111** y **111a** podrían purificarse y separarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente o recrystalizarse en EtOAc/hexanos.

20

**Ejemplo 10 Preparación de un Compuesto en el que R<sup>1</sup> es Trifluorometilo; X es -CH<sub>2</sub>-; Y = N; y B es un Anillo Tiofeno**



Una solución del aldehído **147** en diclorometano (~20 ml/g) se trató con amina (1,1 equiv.) seguido de triacetoxiborohidruro y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se dejó en agitación durante 15 min, momento después del cual, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución de salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto podría purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

**Ejemplo 11 Preparación de un Compuesto en el que R<sup>1</sup> es Trifluorometilo; X es -C(O)-; Y = C; y B es un Tiofeno o Anillo Fenilo;**

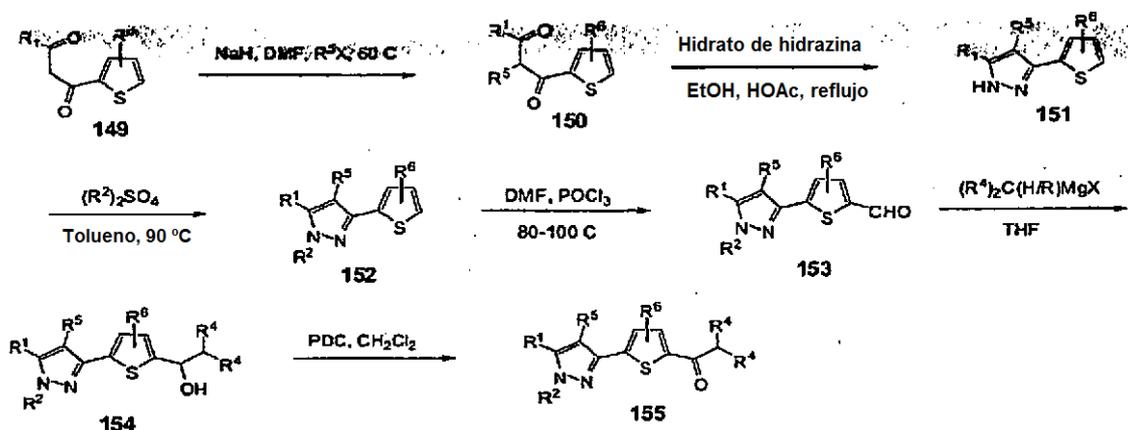
Procedimientos de Acilación:-

Formilación del armazón **152** y el posterior tratamiento del producto **153** con 2-4 equiv. de reactivo de Grignard a 0-10 °C, seguido de oxidación del alcohol resultante **154** en la cetona **155**.

Tratamiento del armazón de amida de Weinreb **158** y 2-4 equiv. de reactivo de Grignard a 0-10 °C.

Acilación Friedel-Crafts del armazón **160** con un exceso de haluro de acilo.

1.



Procedimiento General para Alquilación del Armazón 149

Una solución de NaH (1,1 equiv.) en DMF (5 ml/g de NaH) se trató en porciones con la dicetona **149** y se agitó hasta que se controló el desprendimiento de gas. Después, la reacción se trató con haluro de alquilo (2,0 equiv.) y se calentó a 50-60 °C durante 16 h con cantidades adicionales de haluro de alquilo y calentamiento si la reacción no estaba completa. Cuando se completó, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml/g de NaH) y una solución al 5 % de ácido sulfúrico (50 ml/g de NaH). La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto **150**. El producto en bruto fue generalmente de pureza suficiente para su uso, pero puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

Procedimiento General para Carbonilación del Armazón **152**

Una solución de DMF (10 ml/g de **152**) a 5-10 °C se trató con oxiclورو de fósforo (10 equiv.) y se dejó calentar a temperatura ambiente, momento después del cual se añadió el tiofeno **152**. La solución resultante se calentó a 80-100 °C durante 16-24 h hasta que la reacción alcanzó la conclusión. Después, la reacción se enfrió a 0-5 °C y se trató cuidadosamente con una solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y EtOAc. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto **153**. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

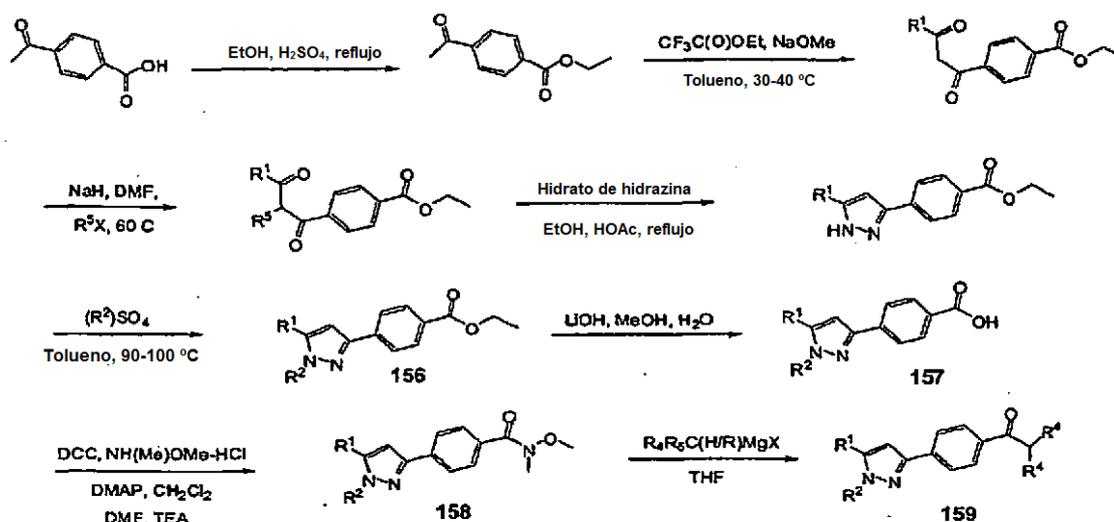
Procedimiento General para Adición de Grignard del Armazón **153**

Una solución del aldehído **153** en THF (20 ml/g) se trató con una solución 1 M en THF de reactivo de Grignard (1,5 equiv.) y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y EtOAc. La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto **154**. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

15 Procedimiento General para la oxidación del Armazón **154**

Una solución del carbinol **154** en diclorometano (20 ml/g) se trató con diclorocromato de piridinio (1,5 equiv.) y se agitó durante 3 h. Después, la reacción se evaporó a ¼ de volumen, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. Después, la fase orgánica se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto **155**. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

20 2.

Procedimiento General para el Acoplamiento de **157** con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina para Proporcionar el Armazón **158**

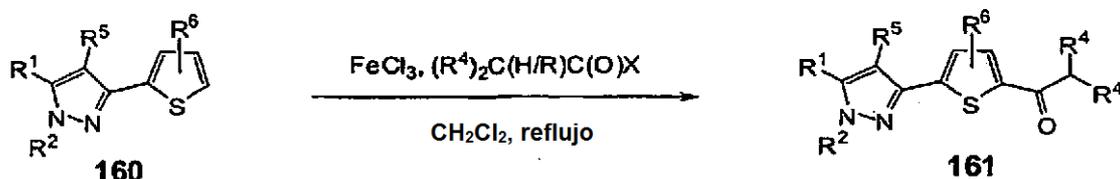
Una mezcla del ácido **157**, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,2 equiv.), trietilamina (1,2 equiv.) y DMAP (cat.), en diclorometano (1 ml/g) y DMF (0,1 ml/g) a 0-5 °C, se trató con DCC (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, tiempo después del cual, la reacción se filtró a través de Celite con la ayuda de EtOAc y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto **158**. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

Procedimiento General para Adición de Grignard a **158** para Proporcionar el Armazón **159**

Una solución de la amida de Weinreb **158** en THF (20 ml/g) se trató con una solución 1 M en THF de reactivo de Grignard (4,0 equiv.) y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y EtOAc. La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto **159**. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente.

35

3.



5

Una solución de **160** en diclorometano (100 ml/g) se trató con  $\text{FeCl}_3$  (1,6 equiv.) seguido de cloruro de ácido carboxílico (1,6 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, seguido de reparto con agua. Después, la porción de diclorometano se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto **161**. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc/hexanos como eluyente:

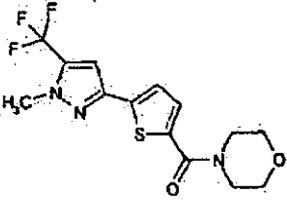
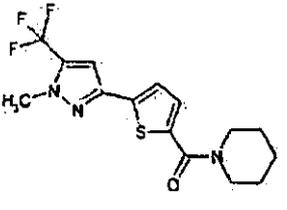
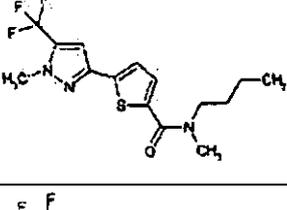
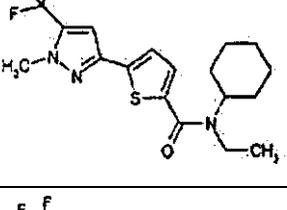
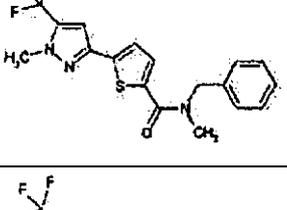
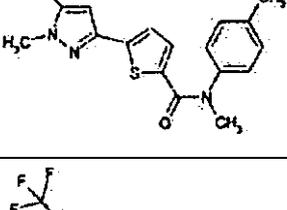
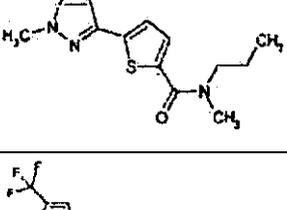
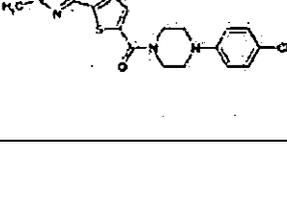
### Ejemplo 12 Preparación de Compuestos de la Invención

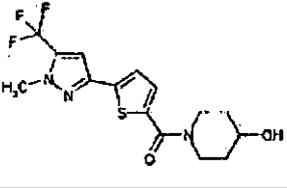
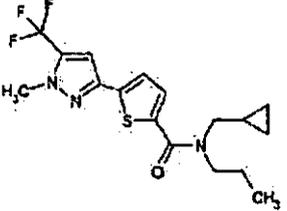
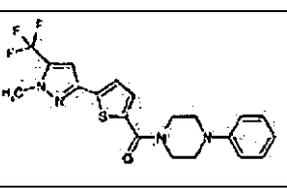
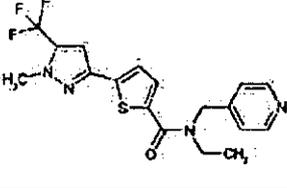
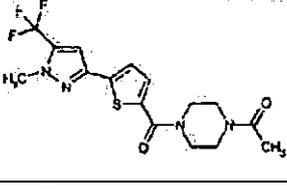
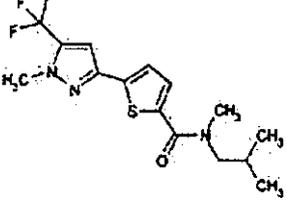
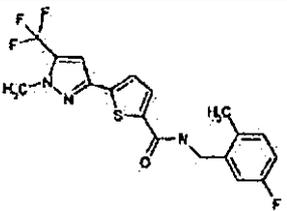
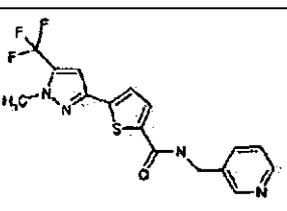
10

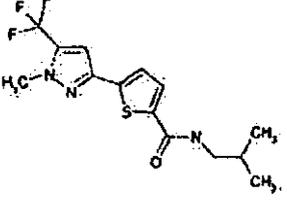
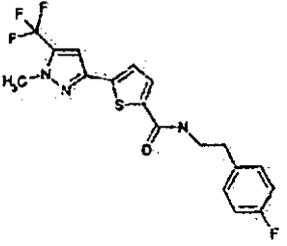
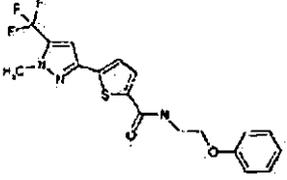
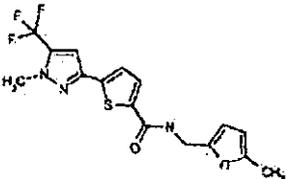
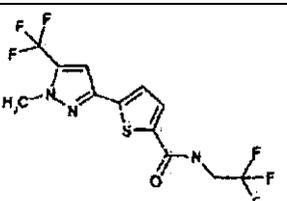
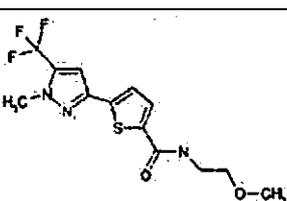
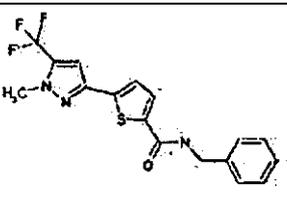
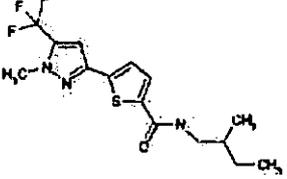
Usando los procedimientos generales identificados anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de la invención.

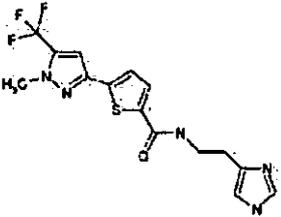
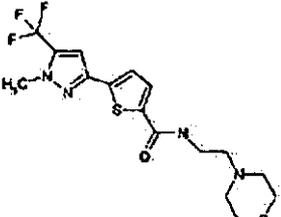
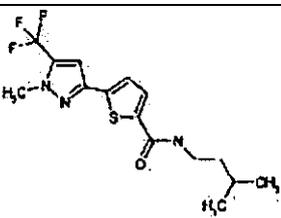
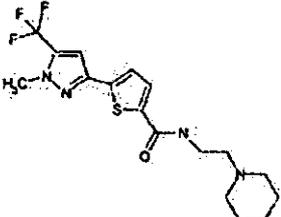
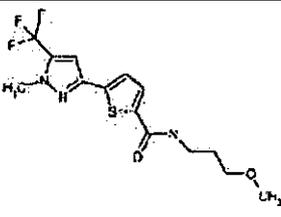
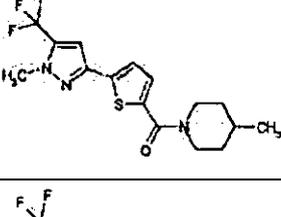
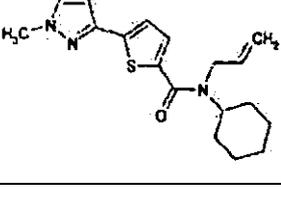
| Comp. N° | Estructura | Nombre de Compuesto  | PM     | CL/EM (EN+) |
|----------|------------|--|--------|-------------|
| 162      |            | Dimetilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                    | 303,30 | 304,5       |
| 163      |            | Hexilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                      | 359,41 | 360,5       |
| 164      |            | Hexil-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 373,44 | 374,5       |
| 165      |            | [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 397,39 | 398,5       |
| 166      |            | (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico  | 372,41 | 373,1       |

|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 167 |  | (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 359,37 | 360,5 |
| 168 |  | 4-Metil-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                | 379,40 | 380,5 |
| 169 |  | Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico             | 329,34 | 330,5 |
| 170 |  | Ciclohexilmetil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico              | 371,42 | 372,5 |
| 171 |  | 4-Metoxi-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 395,40 | 396,5 |
| 172 |  | 4-Fluoro-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 383,36 | 384,5 |
| 173 |  | (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico          | 366,36 | 367,4 |
| 174 |  | (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico          | 399,82 | 400,5 |
| 175 |  | Propilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                        | 317,33 | 318,5 |

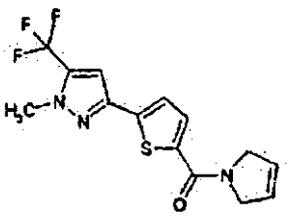
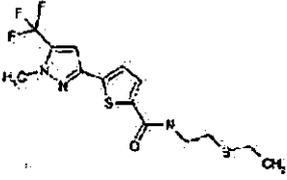
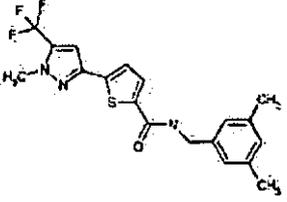
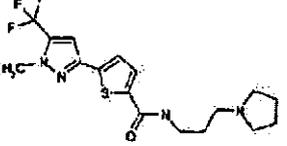
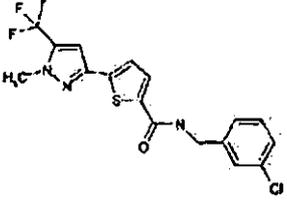
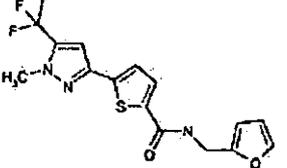
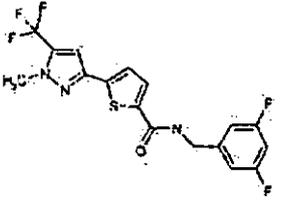
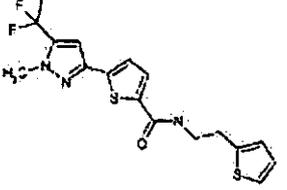
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 176 |    | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-morfolin-4-il-metanona                      | 345,34 | 346,5 |
| 177 |    | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona                     | 343,37 | 344,6 |
| 178 |    | Butil-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico          | 345,38 | 346,5 |
| 179 |   | Ciclohexil-etil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico      | 385,45 | 386,6 |
| 180 |  | Bencil-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico         | 379,40 | 380,5 |
| 181 |  | Metil-p-tolil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico        | 379,40 | 380,5 |
| 182 |  | Metil-propil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico         | 331,36 | 332,5 |
| 183 |  | [4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona | 454,90 | 455,6 |

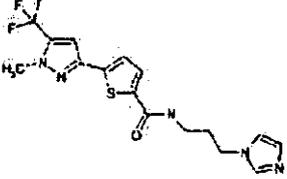
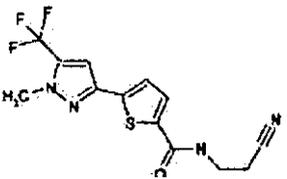
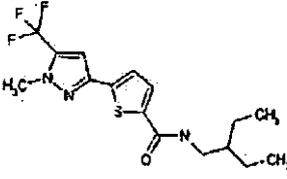
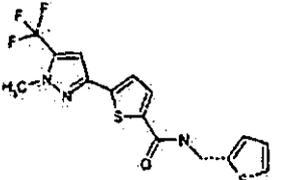
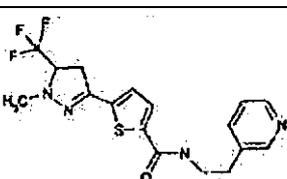
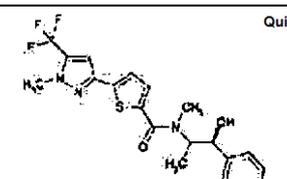
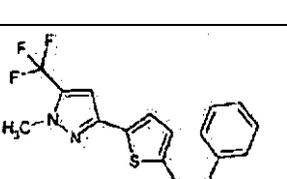
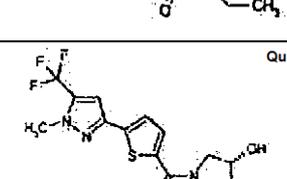
|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 184 |    | (4-Hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(1-metil- 5-trifluorometil-1H-pirazol-3- il)-tiofen-2-il]-metanona          | 359,37 | 360,5 |
| 185 |    | Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico | 371,42 | 372,5 |
| 186 |    | [5-( 1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(4-fenil- piperazin-1-il)-metanona            | 420,45 | 421,5 |
| 187 |   | Etil- piridin-4-ilmetil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluometil-1H-pirazol- 3-il)-tiofen-2-carboxílico  | 394,42 | 395,5 |
| 188 |  | 1-{4-[5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2- carbonil]-piperazin-1-il}-etanona            | 386,39 | 387,5 |
| 189 |  | Isobutil-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico          | 345,38 | 346,5 |
| 190 |  | 5-Fluoro-2-metil-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico  | 397,39 | 398,5 |
| 191 |  | (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico     | 366,36 | 367,4 |

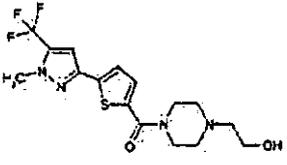
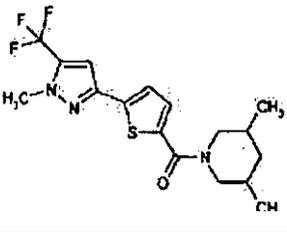
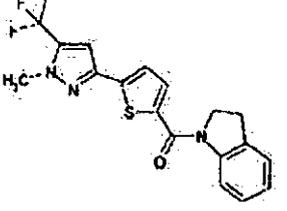
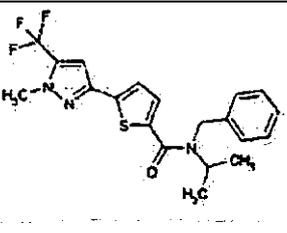
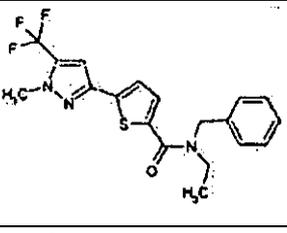
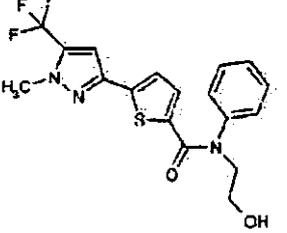
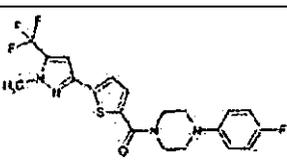
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 192 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with an isobutyl group (-CH2-CH(CH3)2).</p>                   | Isobutil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                  | 331,36 | 332   |
| 193 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a [2-(4-fluorophenyl)ethyl] group (-CH2-CH2-C6H4-F).</p> | [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 397,39 | 398   |
| 194 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a (2-phenoxyethyl) group (-CH2-CH2-O-C6H5).</p>          | (2-Fenoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 395,40 | 396   |
| 195 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a (methylfuran-2-ylmethyl) group (-CH2-C4H3O-CH3).</p>  | (Metil-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico   | 369,36 | 370,5 |
| 196 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a (2,2,2-trifluoroethyl) group (-CH2-CF3).</p>         | (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico    | 357,28 | 358,1 |
| 197 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a (2-methoxyethyl) group (-CH2-CH2-O-CH3).</p>         | (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 333,33 | 334   |
| 198 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a benzyl group (-CH2-C6H5).</p>                        | Bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                     | 365,37 | 366,1 |
| 199 |  <p>The structure shows a 5-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-yl)thiophene-2-carboxylic acid derivative. The amide group is substituted with a (2-methylbutyl) group (-CH2-CH2-CH(CH3)2).</p>       | (2-Metil-butil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 345,38 | 346,1 |

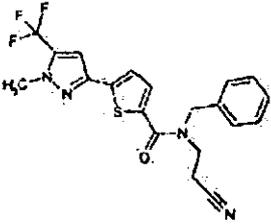
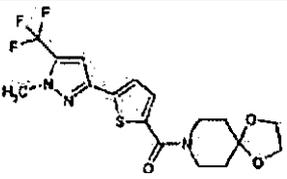
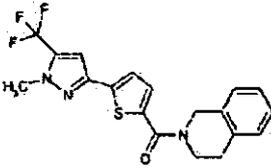
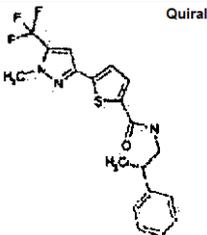
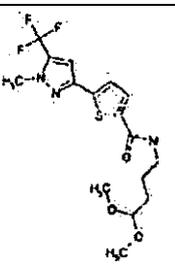
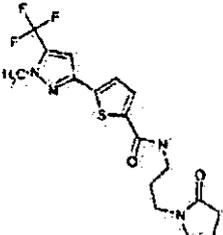
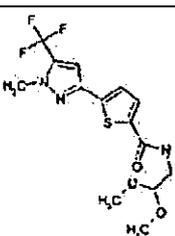
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 200 |    | [2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 369,37 | 370,1 |
| 201 |    | (2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico      | 388,41 | 389,5 |
| 202 |    | (3-Metil-butil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico             | 345,38 | 346,5 |
| 203 |  | (2-Piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico     | 386,44 | 387   |
| 204 |  | (3-Metoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 347,36 | 348   |
| 205 |  | (4-Metil-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                   | 357,39 | 358,1 |
| 206 |  | Alil-ciclobecilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico              | 397,46 | 398   |

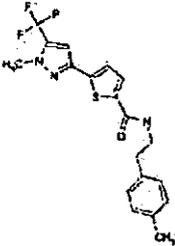
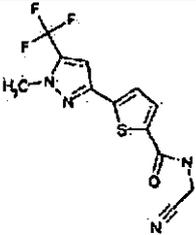
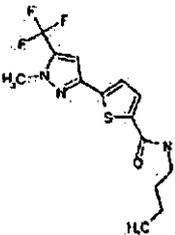
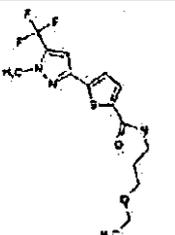
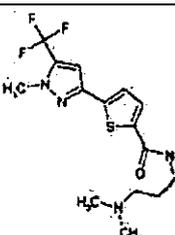
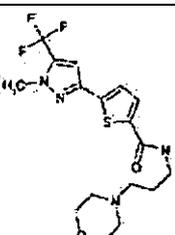
|     |  |  |        |       |
|-----|--|--|--------|-------|
| 207 |  | Etil-propil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                 | 345,38 | 346,5 |
| 208 |  | Fenil-propil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                | 393,43 | 394,5 |
| 209 |  | (2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                | 373,39 | 374,6 |
| 210 |  | Ciclohexil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 401,45 | 402,3 |
| 211 |  | Metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 393,43 | 394,1 |
| 212 |  | (2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona           | 359,37 | 360,4 |
| 213 |  | Azetidin-1-il[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                               | 315,32 | 316,5 |

|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 214 |    | (2,5-Dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona                | 327,33 | 328,6 |
| 215 |    | (2-Etilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico      | 363,42 | 364,3 |
| 216 |    | 3,5-Dimetil-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico          | 393,43 | 394,5 |
| 217 |   | (3-Pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 386,44 | 387   |
| 218 |  | 3-Cloro-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico              | 399,82 | 400,5 |
| 219 |  | (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico          | 355,54 | 356,5 |
| 220 |  | 3,5-Difluoro-bencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico         | 401,35 | 402   |
| 221 |  | (2-Tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico       | 385,43 | 386,3 |

|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 222 |           | (3-Imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 383,39 | 384,5 |
| 223 |           | (2-Ciano-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofenil-2-carboxílico                            | 328,31 | 329   |
| 224 |           | (2-Etil-butil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                             | 359,41 | 360,3 |
| 225 |          | (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                         | 371,40 | 372   |
| 226 |         | (2-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                      | 380,39 | 381,5 |
| 227 |  Quiral | ((S)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 423,45 | 424,5 |
| 228 |         | Etil-fenil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                                 | 379,40 | 380,5 |
| 229 |  Quiral | ((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                           | 345,34 | 346,6 |

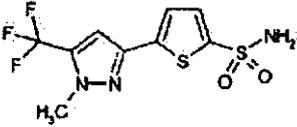
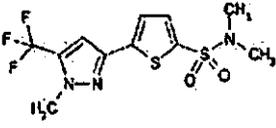
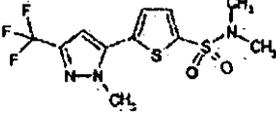
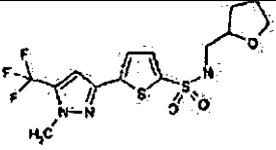
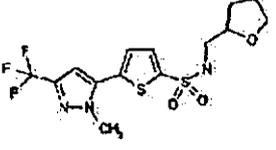
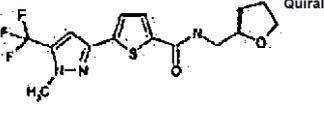
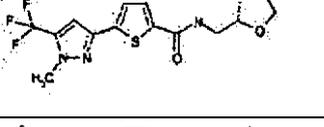
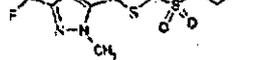
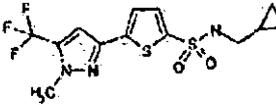
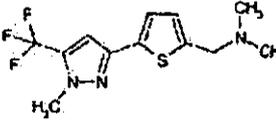
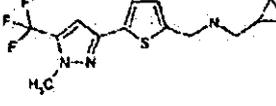
|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 230 |    | [4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-]metanona      | 388,41 | 389,6 |
| 231 |    | (3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona          | 371,42 | 372,6 |
| 232 |    | (2,3-Dihidro-indol-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona              | 377,38 | 378,6 |
| 233 |   | Bencil-isopropilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico        | 407,45 | 408   |
| 234 |  | Bencil-etil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico            | 393,43 | 394   |
| 235 |  | (2-Hidroxi-etil)-fenil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 395,40 | 396   |
| 236 |  | [4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona   | 438,44 | 439,6 |

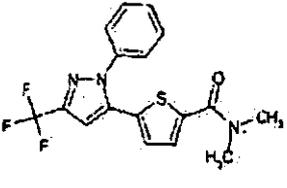
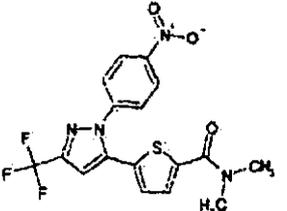
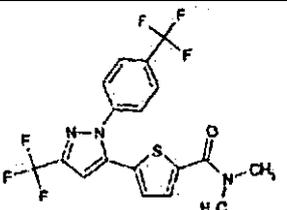
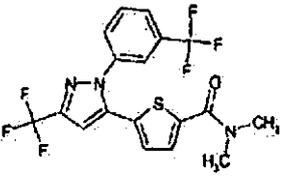
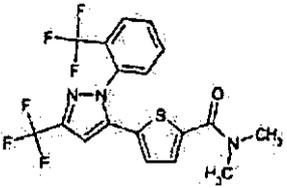
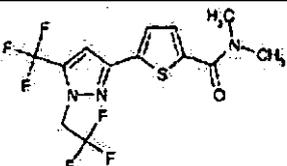
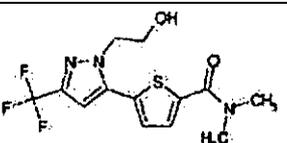
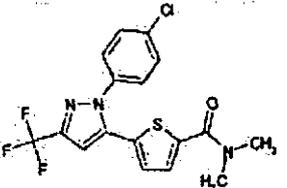
|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 237 |          | Bencil-(2-ciano-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico              | 418,44 | 419   |
| 238 |          | (1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona            | 401,40 | 402,6 |
| 239 |          | (3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona                | 391,41 | 392,6 |
| 240 |  Quiral | ((S)-2-Fenil-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 393,43 | 394,4 |
| 241 |        | (4,4-Dimetoxi-butil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 391,41 | 392,4 |
| 242 |        | [3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 400,42 | 401,6 |
| 243 |        | (2,2-Dimetoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                | 363,36 | 364,3 |

|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 244 |    | (2-p-Tolil-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico         | 393,43 | 394   |
| 245 |    | Cianometil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico               | 314,29 | 315,1 |
| 246 |   | Butilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                     | 331,36 | 332,5 |
| 247 |  | (3-Etoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico         | 361,38 | 362,1 |
| 248 |  | (3-Dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico   | 360,40 | 361   |
| 249 |  | (3-Morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 402,44 | 403   |

|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 250 |  | (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico       | 319,30 | 320,3 |
| 251 |  | Diciclohexilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico            | 439,54 | 440,6 |
| 252 |  | Bis-(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 391,41 | 392,5 |
| 253 |  | Dipropilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                | 359,41 | 360,5 |
| 254 |  | Diisobutilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico              | 387,46 | 388   |
| 255 |  | bis-(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico      | 391,41 | 392,5 |
| 256 |  | Dibencilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                | 455,50 | 456,5 |
| 257 |  | Butil-fenil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico            | 407,45 | 408,6 |

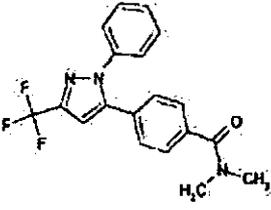
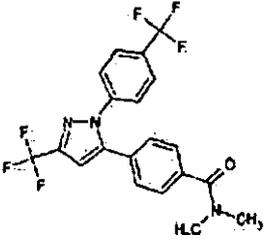
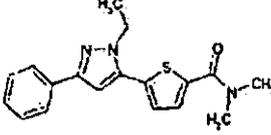
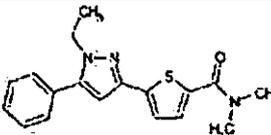
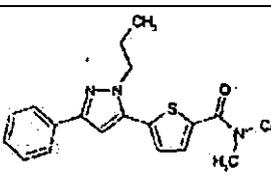
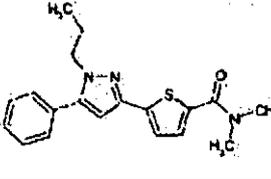
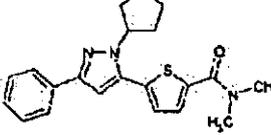
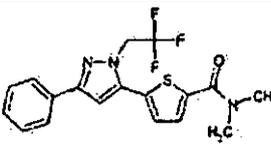
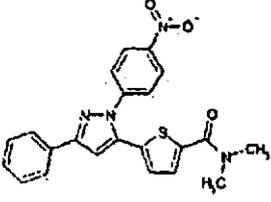
|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 258 |  | Butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico         | 375,41 | 376   |
| 259 |  | Bencil-butil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 421,48 | 422,6 |
| 260 |  | Éster etílico del ácido {bencil-[5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2- carbonil]-amino}-acético | 451,46 | 452,6 |
| 261 |  | (2-Ciano-etil)-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 342,34 | 343,5 |
| 262 |  | Bencil-fenetil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                 | 469,52 | 470,6 |
| 263 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-perhidroazepin-1-il-metanona                           | 357,39 | 358,4 |
| 264 |  | (4-Hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona              | 373,39 | 374,5 |
| 265 |  | Fenilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                           | 351,35 | 352,5 |
| 266 |  | o-Tolilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                         | 365,37 | 366   |
| 267 |  | (2-Cloro-fenil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                | 385,79 | 386   |

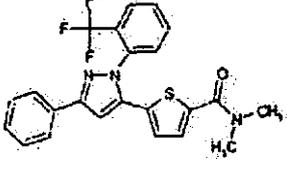
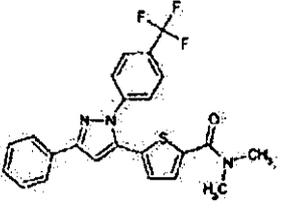
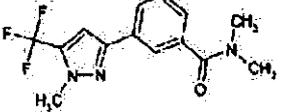
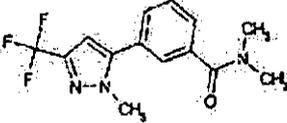
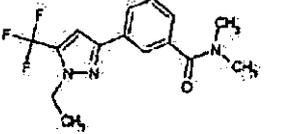
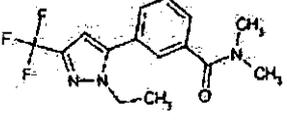
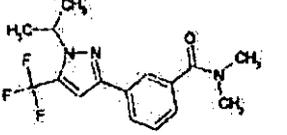
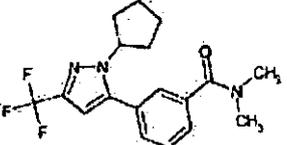
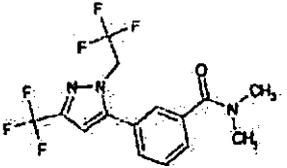
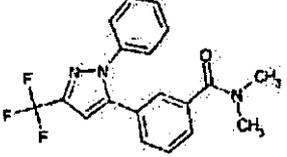
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 268 |    | Amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico   | 311,31 | 312,5 |
| 269 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico                                  | 339,36 | 340,5 |
| 270 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-sulfónico                                  | 339,36 | 340,5 |
| 271 |    | (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico            | 395,42 | 396,5 |
| 272 |   | (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-sulfónico            | 395,42 | 396,5 |
| 273 |  | [(R)-1-(Tetrahidrofurano-2-il) metil]-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 359,37 | 360,6 |
| 274 |  | [(S)-1-(Tetrahidrofurano-2-il) metil]-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 359,37 | 360,4 |
| 275 |  | Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-sulfónico                        | 365,40 | 366,5 |
| 276 |  | Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico                        | 365,40 | 366,5 |
| 277 |  | Dimetil-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amina  | 289,32 | 290,5 |
| 278 |  | Ciclopropilmetil-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-amina                                   | 315,36 | 316,6 |

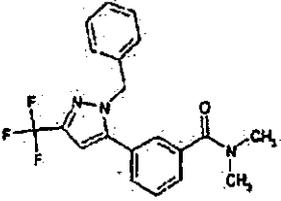
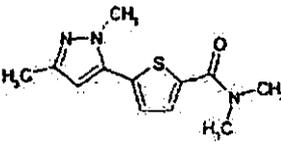
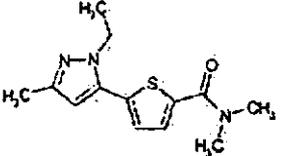
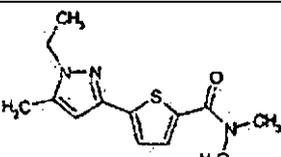
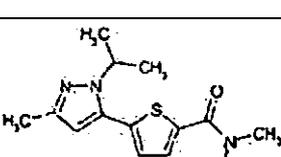
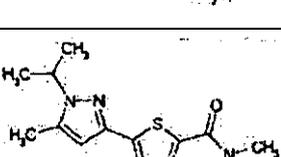
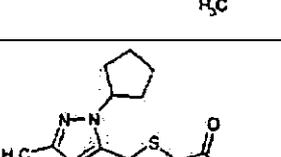
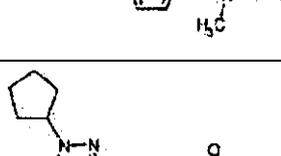
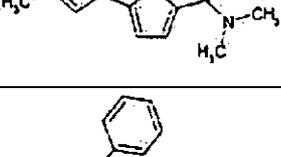
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 279 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                    | 365,37 | 366   |
| 280 |    | Dimetilamida del ácido 5-[1-(4-nitro-fenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico          | 410,37 | 411   |
| 281 |    | Dimetilamida del ácido 5-[3-trifluorometil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 433,37 | 434   |
| 282 |   | Dimetilamida del ácido 5-[3-trifluorometil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 433,37 | 434   |
| 283 |  | Dimetilamida del ácido 5-[3-trifluorometil-1-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 433,37 | 434,5 |
| 284 |  | Dimetilamida del ácido 5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il]-tiofeno-2-carboxílico   | 371,30 | 372   |
| 285 |  | Dimetilamida del ácido 5-[2-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-tiofeno-2-carboxílico         | 333,33 | 334,5 |
| 286 |  | Dimetilamida del ácido 5-[1-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico          | 399,82 | 400,5 |

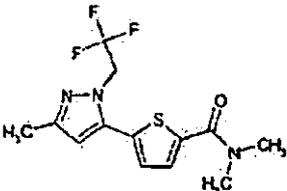
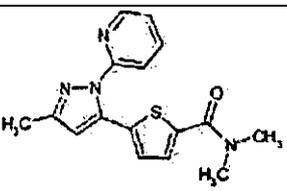
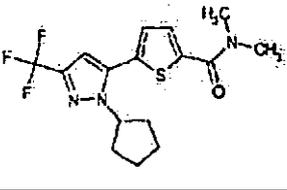
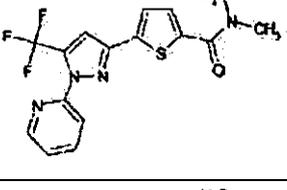
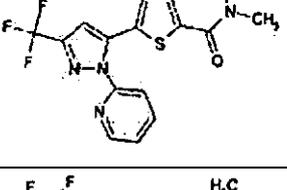
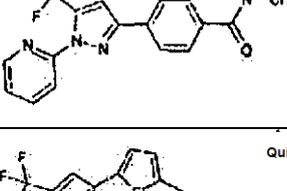
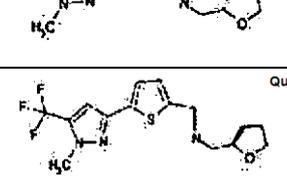
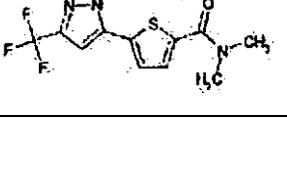
|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 287 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-bencil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico      | 379,40 | 380   |
| 288 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico        | 317,33 | 318,5 |
| 289 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico        | 317,33 | 318,5 |
| 290 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-propil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico      | 331,36 | 332,5 |
| 291 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico      | 331,36 | 332,1 |
| 292 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-ciclopentil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 357,39 | 358,6 |
| 293 |  | N,N-Dimetil-4-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida                              | 297,28 | 298,9 |
| 294 |  | N,N-Dimetil-4-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-benzamida                              | 297,28 | 298,5 |
| 295 |  | 4-(1-Etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetil-benzamida                               | 311,30 | 312,9 |

|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 296 |  | 4-(1-Etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida                   | 311,30 | 312,5 |
| 297 |  | N,N-Dimetil-4-(1-propil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida                 | 325,33 | 326,6 |
| 298 |  | N,N-Dimetil-4-(1-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-benzamida                 | 325,33 | 326,9 |
| 299 |  | 4-(1-Ciclopentil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida            | 351,37 | 352,5 |
| 300 |  | 4-[1-(2-Hidroxi-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida       | 327,30 | 328,1 |
| 301 |  | N,N-Dimetil-4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-benzamida | 365,27 | 366,4 |
| 302 |  | 4-(1-Bencil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida                 | 373,37 | 374,5 |

|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 303 |    | N,N-Dimetil-4-(1-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-benzamida                                | 359,35 | 360,6 |
| 304 |    | N,N-Dimetil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzamida             | 427,34 | 428,4 |
| 305 |    | Dimetilamida del ácido 5-(2-etil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 325,43 | 326,6 |
| 306 |   | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 325,43 | 326,6 |
| 307 |  | Dimetilamida del ácido 5-(3-fenil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                 | 339,46 | 340,5 |
| 308 |  | Dimetilamida del ácido 5-(5-fenil-1-propil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                 | 339,46 | 340   |
| 309 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-ciclopentil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico            | 365,49 | 366,5 |
| 310 |  | Dimetilamida del ácido 5-[3-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 379,40 | 380,5 |
| 311 |  | Dimetilamida del ácido 5-[1-(4-nitro-fenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico        | 418,47 | 419   |

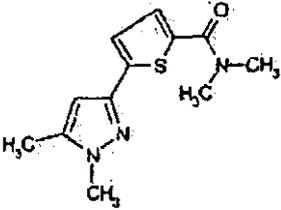
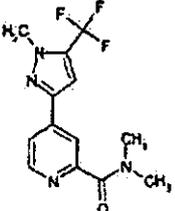
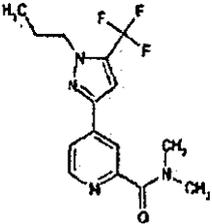
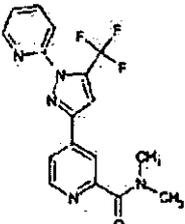
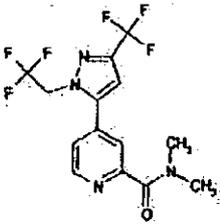
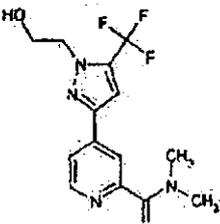
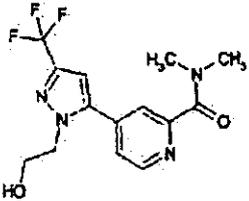
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 312 |    | Dimetilamida del ácido 5-[3-fenil-1-(2-trifluorometil- fenil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 441,47 | 442,5 |
| 313 |    | Dimetilamida del ácido 5-[3-fenil-1-(4-trifluorometil- fenil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 441,47 | 442,5 |
| 314 |    | N,N-Dimetil-3-( 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3- il)-benzamida                                 | 297,28 | 298,5 |
| 315 |    | N,N-Dimetil-3-( 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5- il)-benzamida                                 | 297,28 | 298,4 |
| 316 |  | 3-(1-Etil-5-trifluorometil-1H-pirazol- 3-il)-N,N-dimetil-benzamida                                   | 311,30 | 312,5 |
| 317 |  | 3-(1-Etil-3-trifluorometil-1H-pirazol- 5-il)-N,N-dimetil-benzamida                                   | 311,30 | 312,5 |
| 318 |  | 3-(1-Isopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetil-benzamida                               | 325,33 | 326,5 |
| 319 |  | 3-(1-Ciclopentil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida                             | 351,37 | 352,6 |
| 320 |  | N, N-Dimetil-3-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)- 3-trifluorometil-1H-pirazol-5- il]-benzamida               | 365,27 | 366   |
| 321 |  | N,N-Dimetil-3-( 1-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5- il)-benzamida                                 | 359,35 | 360,1 |

|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 322 |    | 3-(1-Bencil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetil-benzamida                    | 373,37 | 374,2 |
| 323 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 249,33 | 250,5 |
| 324 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico        | 263,36 | 264,6 |
| 325 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico        | 263,36 | 264,5 |
| 326 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico   | 277,39 | 278,6 |
| 327 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico   | 277,39 | 278,1 |
| 328 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-ciclopentil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico | 303,42 | 304,6 |
| 329 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-ciclopentil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 303,42 | 304,2 |
| 330 |  | Dimetilamida del ácido 5-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico       | 311,40 | 312   |

|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 331 |    | Dimetilamida del ácido 5-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico          | 317,33 | 318,1 |
| 332 |    | Dimetilantida del ácido 5-(3-metil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 312,39 | 313,9 |
| 333 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1-ciclopentil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico            | 357,39 | 358,5 |
| 334 |   | Dimetilamida del ácido 5-(1-piridin-2-il-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 366,36 | 367,5 |
| 335 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-piridin-2-il-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico           | 366,36 | 367,5 |
| 336 |  | N,N-Dimetil-4-(1-piridin-2-il-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida                                  | 360,33 | 361,6 |
| 337 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amina | 345,38 | 346,6 |
| 338 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amina | 345,38 | 346,6 |
| 339 |  | Dimetilamida del ácido 5-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                          | 289,28 | 290,5 |

|     |  |  |        |       |
|-----|--|--|--------|-------|
| 340 |  | Dimetilamida del ácido 5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 402,44 | 403,5 |
| 341 |  | N,N-Dimetil-4-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-benzamida   | 283,25 | 284,5 |
| 342 |  | N,N-Dimetil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il]-benzamida                        | 396,41 | 397,6 |
| 343 |  | N,N-Dimetil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-benzamida                        | 396,41 | 397,2 |
| 344 |  | N,N-Dimetil-3-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzamida   | 283,25 | 284,9 |
| 345 |  | 3-[1-(2-Hidroxi-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil-benzamida                              | 327,30 | 328,9 |
| 346 |  | Dimetilamida del ácido 5-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                                   | 235,31 | 236,6 |
| 347 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                          | 325,43 | 326,5 |
| 348 |  | Dimetilamida del ácido 5-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                       | 277,39 | 278,5 |
| 349 |  | Dimetilamida del ácido 5-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                       | 277,39 | 278,6 |

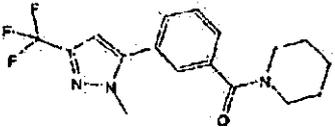
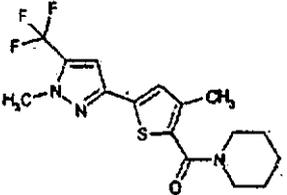
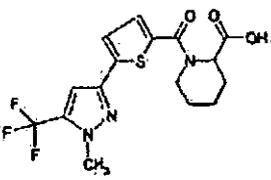
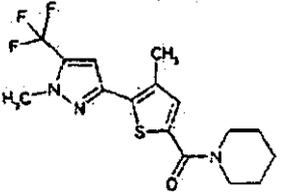
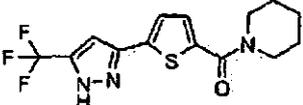
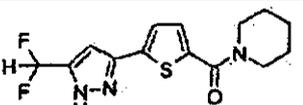
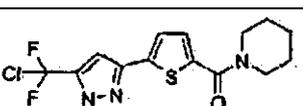
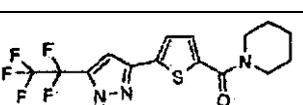
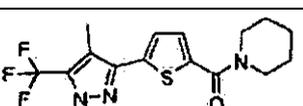
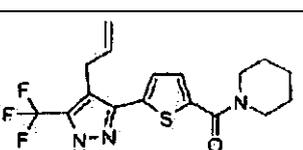
|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 350 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 291,41 | 292,5 |
| 351 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-etil-5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                   | 291,41 | 292,5 |
| 352 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-ciclopentil-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico            | 331,48 | 332,5 |
| 353 |  | Dimetilamida del ácido 5-[3-isopropil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico | 345,38 | 346,9 |
| 354 |  | Dimetilamida del ácido 5-[1-(2-hidroxi-etil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il]-tiofeno-2-carboxílico       | 307,41 | 308,6 |
| 355 |  | Dimetilamida del ácido 5-(3-isopropil-5-fenil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                  | 339,46 | 340,5 |
| 356 |  | Dimetilamida del ácido 5-(5-isopropil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                          | 263,36 | 264,6 |
| 357 |  | Dimetilamida del ácido 5-(3-isopropil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                 | 305,44 | 306,2 |
| 358 |  | Dimetilamida del ácido 5-(5-isopropil-1-propil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                 | 305,44 | 306   |

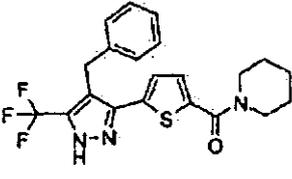
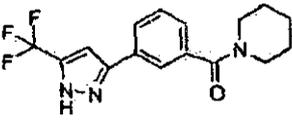
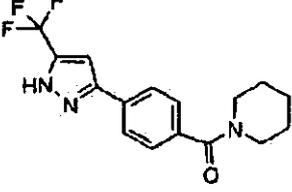
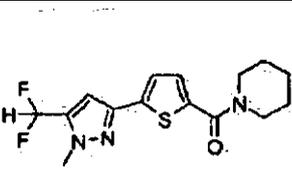
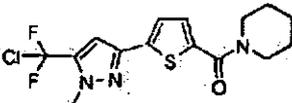
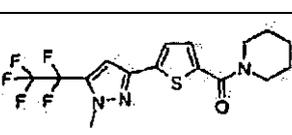
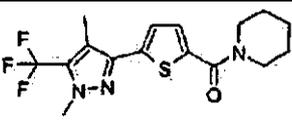
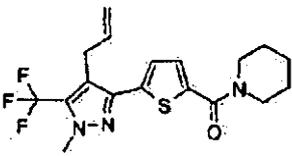
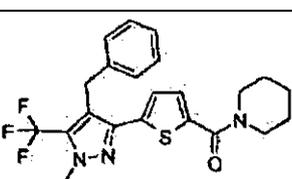
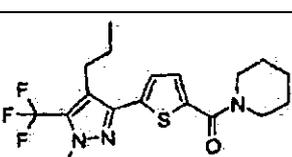
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 359 |    | Dimetilamida del ácido 5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                               | 249,33 | 250,2 |
| 360 |    | Dimetilamida del ácido 4-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico                  | 298,26 | 299,2 |
| 361 |    | Dimetilamida del ácido 4-(1-propil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico                 | 326,32 | 327,5 |
| 362 |   | Dimetilamida del ácido 4-(1-piridin-2-il-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico           | 361,32 | 362,1 |
| 363 |  | Dimetilamida del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-carboxílico | 366,26 | 367,2 |
| 364 |  | Dimetilamida del ácido 4-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il]-piridin-2-carboxílico       | 328,29 | 329,2 |
| 365 |  | Dimetilamida del ácido 4-[1-(2-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-carboxílico       | 328,29 | 329,3 |

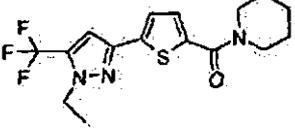
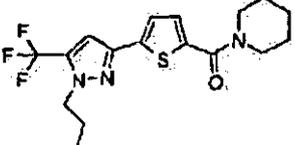
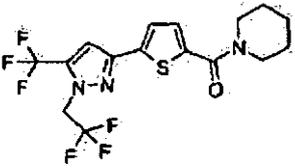
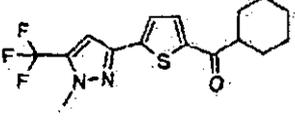
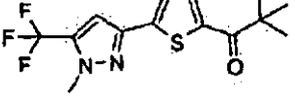
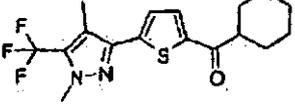
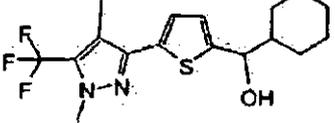
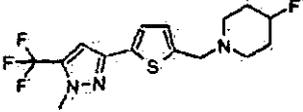
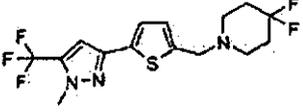
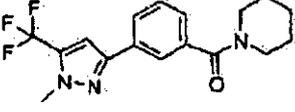
|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 366 |  | Dimetilamida del ácido 4-(1-bencil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-piridin-2-carboxílico                | 374,36 | 375   |
| 367 |  | Dimetilamida del ácido 4-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico                 | 360,33 | 361,1 |
| 368 |  | Dimetilamida del ácido 4-(1-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-piridin-2-carboxílico                 | 360,33 | 361   |
| 369 |  | Dimetilamida del ácido 5-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico                          | 311,40 | 312,1 |
| 370 |  | Dimetilamida del ácido 4-(1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-piridin-2-carboxílico                  | 312,29 | 313,5 |
| 371 |  | Dimetilamida del ácido 6-(1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico                 | 360,33 | 361,6 |
| 372 |  | Dimetilamida del ácido 6-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-carboxílico | 366,26 | 367,5 |

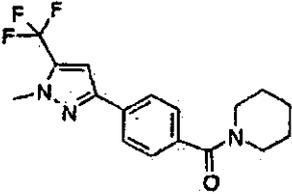
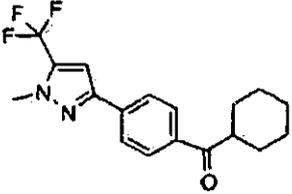
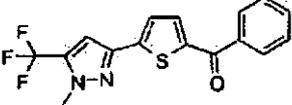
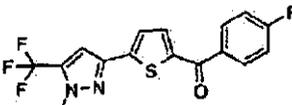
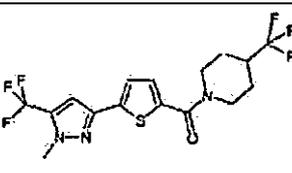
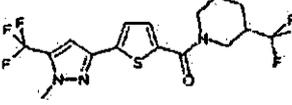
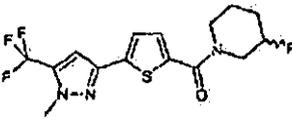
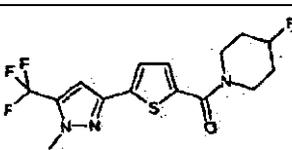
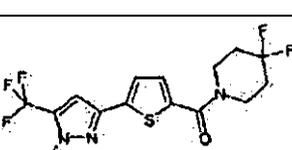
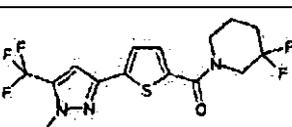
|     |  |  |        |       |
|-----|--|--|--------|-------|
| 373 |  | Dimetilamida del ácido 6-[2-(2-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]-piridin-2-carboxílico | 328,29 | 329,5 |
| 374 |  | Dimetilamida del ácido 6-(1-bencil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-piridin-2-carboxílico           | 374,36 | 375,6 |
| 375 |  | (2-Amino-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico    | 318,32 | 319,3 |
| 376 |  | (5-Amino-pentil)-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico  | 360,40 | 361,4 |
| 377 |  | Etil-metil-amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico        | 317,33 | 318,4 |
| 378 |  | Metilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico              | 289,28 | 290,3 |
| 379 |  | Dietilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico             | 331,36 | 332,3 |
| 380 |  | N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 318,32 | 319,5 |
| 381 |  | Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico     | 358,38 | 359,6 |
| 382 |  | (4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona  | 386,44 | 387,6 |

|     |  |   |        |       |
|-----|--|---|--------|-------|
| 383 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(4- pirrolidin-1-il-piperidin-1- il)-metanona    | 412,47 | 413,7 |
| 384 |  | [5-( 1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(4-fenil- piperidin-1-il)-metanona              | 419,46 | 420,6 |
| 385 |  | (4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1- il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona     | 435,46 | 436,6 |
| 386 |  | Amida del ácido 1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2- carbonil]-piperidin-4-carboxílico | 386,39 | 387,5 |
| 387 |  | (4-Bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3- il)-tiofen-2-il]-metanona              | 433,49 | 434,7 |
| 388 |  | Amida del ácido 1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2- carbonil]-piperidin-3-carboxílico | 386,39 | 387,7 |
| 389 |  | 1-[5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2- sulfonil]-piperidina                              | 379,42 | 380,5 |
| 391 |  | [5-(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona                          | 343,37 | 344,6 |
| 392 |  | [4-( 1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piperidin-1-il-metanona                               | 337,34 | 338,6 |

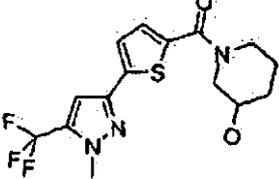
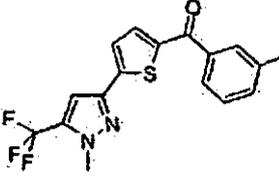
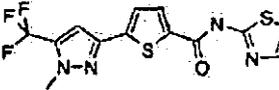
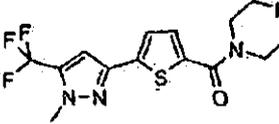
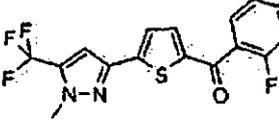
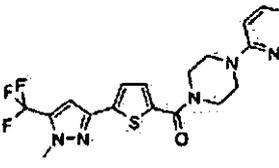
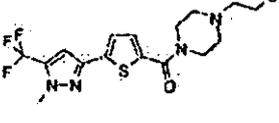
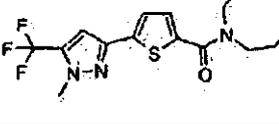
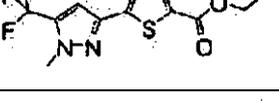
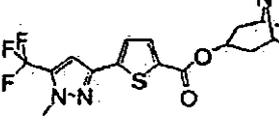
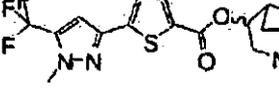
|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 393 |    | [3-(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piperidin-1-il-metanona                     | 337,34 | 338,6 |
| 394 |    | [3-Metil-5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona       | 357,39 | 358,6 |
| 395 |    | Ácido 1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carbonil]-piperidin-2-carboxílico | 387,38 | 388,6 |
| 396 |   | [4-Metil-5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona       | 357,39 | 358,5 |
| 397 |  | Piperidin-1-il-[5-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                       | 329,34 | 330,4 |
| 398 |  | [5-(5-Difluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona                        | 311,36 | 312,4 |
| 399 |  | [5-(5-(Cloro-difluoro-metil)-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona               | 345,80 | 346,3 |
| 400 |  | [5-(5-Pentafluoroetil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona                      | 379,35 | 380,3 |
| 401 |  | [5-(4-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona               | 343,37 | 344,4 |
| 402 |  | [5-(4-Alil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona                | 369,41 | 370,3 |

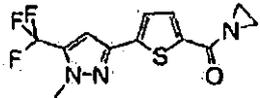
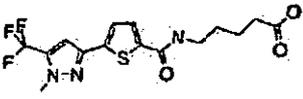
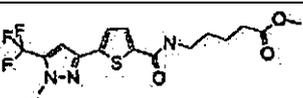
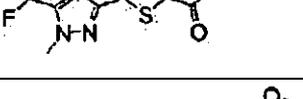
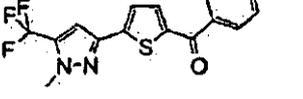
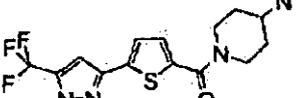
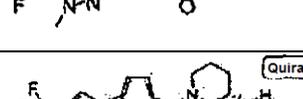
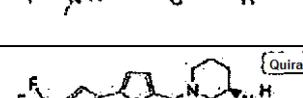
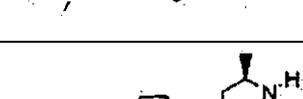
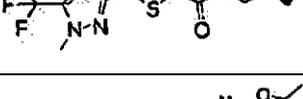
|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 403 |    | [5-(4-Bencil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona         | 419,47 | 420,3 |
| 404 |    | Piperidin-1-il-[3-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona                        | 323,32 | 324,4 |
| 405 |    | Piperidin-1-il-[4-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona                        | 323,32 | 324,4 |
| 406 |   | [5-(5-Difluorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona           | 325,38 | 326,4 |
| 407 |  | {5-[5-(Cloro-difluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona  | 359,82 | 360,4 |
| 408 |  | [5-(1-Metil-5-pentafluoroetil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona         | 393,78 | 394,3 |
| 409 |  | [5-(1,4-Dimetil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona      | 357,39 | 358,4 |
| 410 |  | [5-(4-Alil-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona   | 383,43 | 384,4 |
| 411 |  | [5-(4-Bencil-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona | 433,49 | 434,4 |
| 412 |  | [5-(1-Metil-4-propil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona | 385,45 | 386,4 |

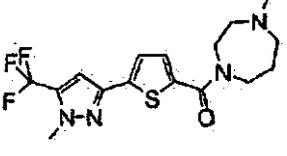
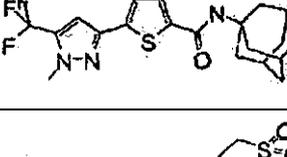
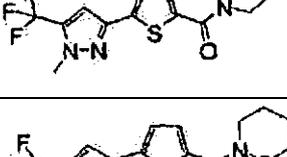
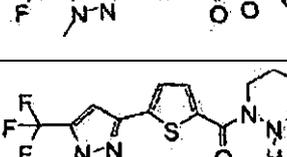
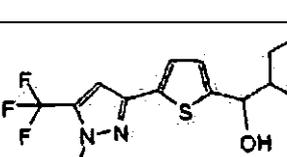
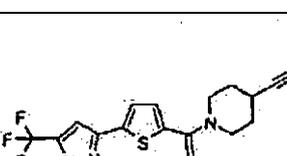
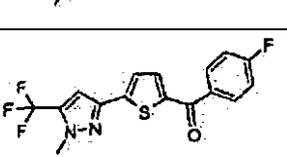
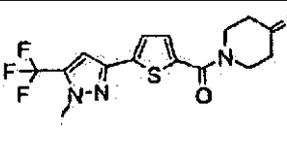
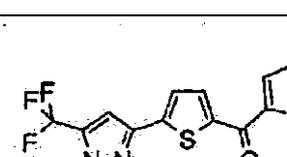
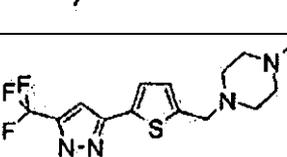
|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 413 |    | [5-(1-Etil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona                   | 357,39 | 358,5 |
| 414 |    | Piperidin-1-il-[5-(1-propil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                 | 371,42 | 372,4 |
| 415 |    | Piperidin-1-il-[5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il]-tiofen-2-il]-metanona | 411,37 | 412,4 |
| 416 |    | Ciclohexil-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                      | 342,38 | 343,5 |
| 417 |   | 2,2-Dimetil-1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-propan-1-ona               | 316,34 | 317,5 |
| 418 |  | Ciclohexil-[5-(1,4-dimetil-5trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                   | 356,41 | 357,6 |
| 419 |  | Ciclohexil-[5-(1,4-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanol                   | 358,43 | 359,6 |
| 420 |  | 4-Fluoro-1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-piperidina               | 347,38 | 348,6 |
| 421 |  | 4,4-Difluoro-1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-piperidina           | 365,37 | 366,6 |
| 422 |  | [3-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piperidin-1-il-metanona                        | 337,34 | 338,4 |

|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 423 |    | [4-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-piperidin-1-il-metanona                          | 337,34 | 338,4 |
| 424 |    | Ciclohexil-[4-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona                              | 336,35 | 337,6 |
| 425 |    | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-fenil-metanona                             | 336,34 | 337,6 |
| 426 |    | (4-Fluoro-fenil)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                  | 354,33 | 355,6 |
| 427 |   | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona | 411,37 | 412,6 |
| 428 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(3-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona | 411,37 | 412,6 |
| 429 |  | (3-Fluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona         | 361,36 | 362,6 |
| 430 |  | (4-Fluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona         | 361,36 | 362,6 |
| 431 |  | (4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona     | 379,35 | 380,5 |
| 432 |  | (3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona     | 379,35 | 380,7 |

|     |  |  |        |       |
|-----|--|--|--------|-------|
| 433 |  | (4-Isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                   | 386,44 | 387,6 |
| 434 |  | <i>tert</i> -Butil éster del ácido 4-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-carbonil]-piperazina-1-carboxílico | 444,48 | 445,6 |
| 435 |  | (4-Metoxi-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                      | 373,39 | 374,5 |
| 436 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona  | 329,34 | 330,5 |
| 437 |  | ((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                 | 347,33 | 348,6 |
| 438 |  | ((R)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                 | 347,33 | 348,6 |
| 439 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona  | 404,34 | 405,5 |
| 440 |  | (4-Metil-piperazin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                       | 358,38 | 359,6 |
| 441 |  | (4-Etil-piperazin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona  | 372,41 | 373,6 |

|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 442 |    | (3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                          | 359,37 | 360,5 |
| 443 |    | (3-Fluoro-fenil)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                    | 354,32 | 355,5 |
| 444 |    | Tiazol-2-ilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                           | 358,36 | 359,5 |
| 445 |    | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperazin-1-il-metanona                                      | 344,36 | 345,5 |
| 446 |   | (2-Fluoro-fenil)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                    | 354,32 | 355,5 |
| 447 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona                     | 421,44 | 422,6 |
| 448 |  | [4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                  | 402,44 | 403,5 |
| 449 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-perhidroazocin-1-il-metanona                                 | 371,42 | 372,5 |
| 450 |  | 2-Hidroxi-etil éster del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico                       | 320,29 | 321,5 |
| 451 |  | 8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il éster del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico | 399,43 | 400,5 |
| 452 |  | 1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico         | 385,41 | 386,5 |

|     |   |  |        |       |
|-----|---|--|--------|-------|
| 453 |    | Aziridin-1-il-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona  | 301,29 | 302,4 |
| 454 |    | Ácido 5-[[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pentanoico                                      | 375,37 | 376,5 |
| 455 |    | Éster metílico del ácido 5-[[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carbonil]-amino]-pentanoico                   | 389,39 | 390,5 |
| 456 |    | (4-Dimetilamino-fenil)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                       | 379,40 | 380,5 |
| 457 |    | (4-Metoxi-fenil)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona   | 366,36 | 367,5 |
| 458 |   | (4-Amino-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                                     | 358,39 | 359,5 |
| 459 |  | (4-Difluorometileno-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                          | 391,36 | 392,5 |
| 460 |  | ((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato                    | 358,38 | 359,5 |
| 461 |  | ((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato                    | 358,38 | 359,5 |
| 462 |  | Cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                              | 372,41 | 373,6 |
| 463 |  | <i>terc</i> -Butil éster del ácido {1-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico | 458,51 | 459,6 |
| 464 |  | (4-Hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                  | 427,37 | 428,4 |

|     |   |   |        |       |
|-----|---|---|--------|-------|
| 465 |    | (4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                | 372,41 | 373,5 |
| 466 |    | Adamantan-1-ilamida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico                 | 409,47 | 410,6 |
| 467 |    | (1,1-Dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona    | 393,41 | 394,4 |
| 468 |    | (1,1-Dioxo-1-lambda*6*-[1,2]tiazina n-2-il)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona | 393,41 | 394,4 |
| 469 |   | [5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-(tetrahidropiridazin-1-il)-metanona                  | 344,36 | 345,4 |
| 470 |  | Ciclohexil-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanol                                   | 344,40 | 345,4 |
| 471 |  | 1-[5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-5-il)-tiofen-2-carbonil]-piperidin-4-nitrilo                          | 368,38 | 369,4 |
| 472 |  | (4-Fluoro-fenil)-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona                            | 354,32 | 355,5 |
| 473 |  | 1-[5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carbonil]-piperidin-4-ona                              | 357,35 | 358,5 |
| 474 |  | [5-(1-Metil-5-trifluorametil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-tiofen-2-il-metanona                                 | 342,36 | 343,4 |
| 475 |  | 1-Metil-4-[5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-piperazina                            | 344,40 | 345,5 |

|     |  |  |        |       |
|-----|--|--|--------|-------|
| 476 |  | 1-[5-(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-piperidin-4-ol | 345,39 | 346,4 |
|-----|--|--|--------|-------|

**Ejemplo 13.**

Lo siguiente ilustra formas farmacéuticas de dosificación representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

| (i) Comprimido 1         | mg/comprimido |
|--------------------------|---------------|
| Compuesto X=             | 100,0         |
| Lactosa                  | 77,5          |
| Povidona                 | 15,0          |
| Croscarmelosa sódica     | 12,0          |
| Celulosa microcristalina | 92,5          |
| Estearato de magnesio    | <u>3,0</u>    |
|                          | 300,0         |

5

| (ii) Comprimido 2        | mg/comprimido |
|--------------------------|---------------|
| Compuesto X=             | 20,0          |
| Celulosa microcristalina | 410,0         |
| Almidón                  | 50,0          |
| Almidón glicolato sódico | 15,0          |
| Estearato de magnesio    | <u>5,0</u>    |
|                          | 500,0         |

| (iii) Cápsula               | mg/cápsula |
|-----------------------------|------------|
| Compuesto X=                | 10,0       |
| Dióxido de silicio coloidal | 1,5        |
| Lactosa                     | 465,5      |
| Almidón pregelatinizado     | 120,0      |
| Estearato de magnesio       | <u>3,0</u> |
|                             | 600,0      |

| (iv) Inyección 1 (1 mg/ ml)                                 | mg/ml           |
|---|-----------------|
| Compuesto X= (forma de ácido libre)                         | 1,0             |
| Fosfato sódico dibásico                                     | 12,0            |
| Fosfato sódico monobásico                                   | 0,7             |
| Cloruro sódico  | 4,5             |
| Solución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste de pH a 7,0-7,5) | c.s.            |
| Agua para inyección   | c.s. hasta 1 ml |

| (v) Inyección 2 (10 mg/ml)                                  | mg/ml           |
|---|-----------------|
| Compuesto X= (forma de ácido libre)                         | 10,0            |
| Fosfato sódico monobásico                                   | 0,3             |
| Fosfato sódico dibásico                                     | 1,1             |
| Polietilenglicol 400  | 200,0           |
| Solución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste de pH a 7,0-7,5) | c.s.            |
| Agua para inyección   | c.s. hasta 1 ml |

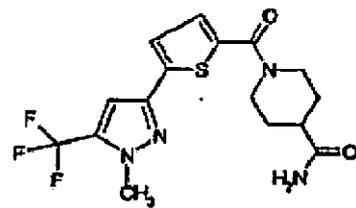
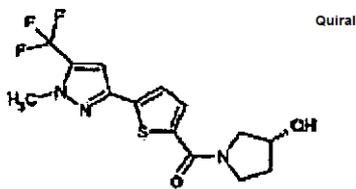
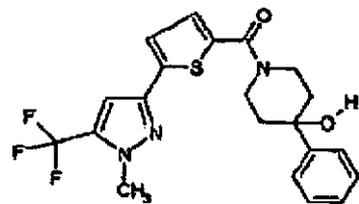
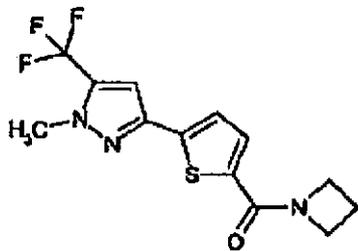
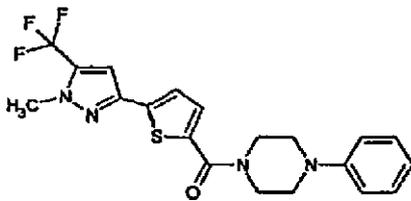
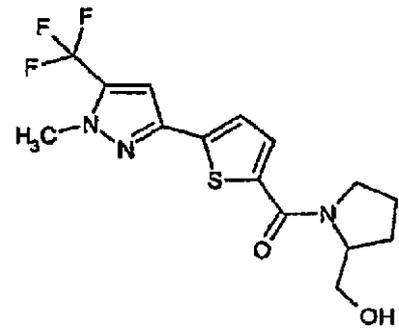
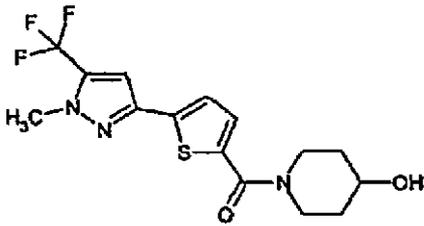
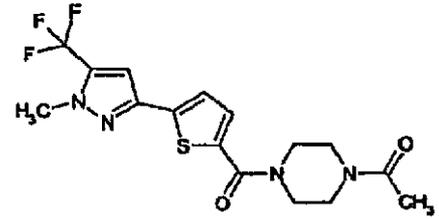
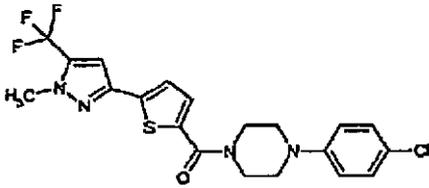
## ES 2 425 578 T3

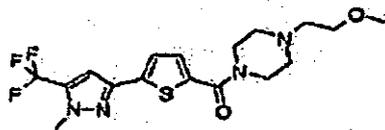
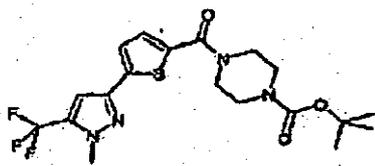
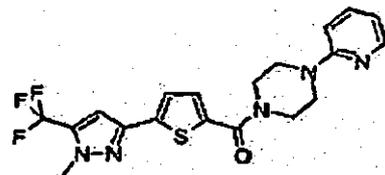
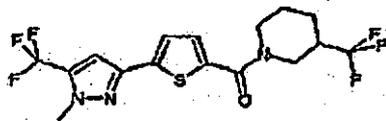
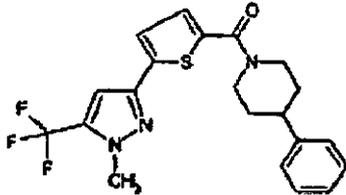
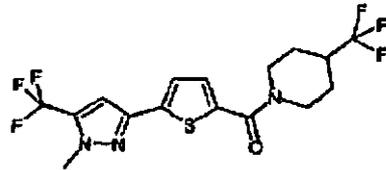
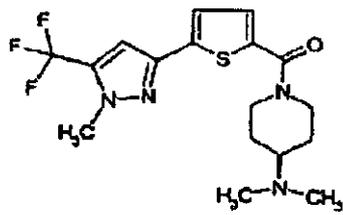
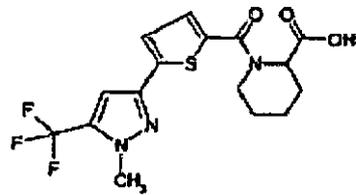
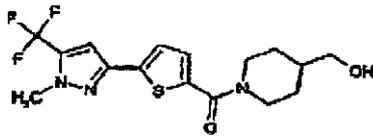
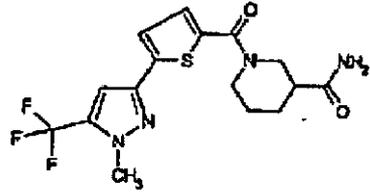
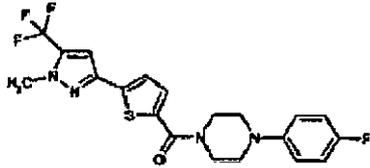
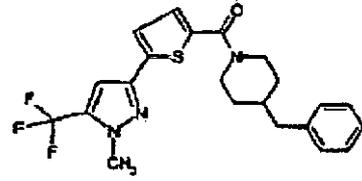
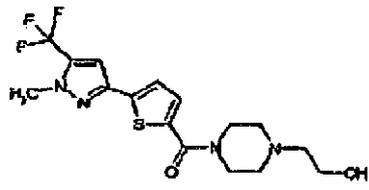
| (vi) Aerosol             | mg/lata  |
|--------------------------|----------|
| Compuesto X=             | 20,0     |
| Ácido oleico             | 10,0     |
| Tricloromonofluorometano | 5.000,0  |
| Diclorodifluorometano    | 10.000,0 |
| Diclorotetrafluoroetano  | 5.000,0  |

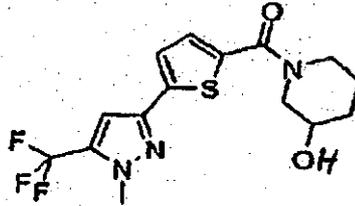
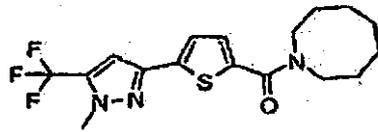
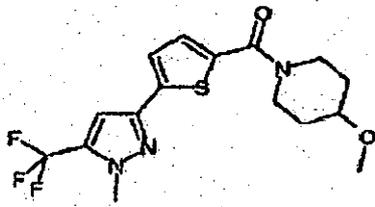
Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:







2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para terapia médica en animales incluyendo seres humanos.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en animales incluyendo seres humanos, en un procedimiento para mejorar la función cognitiva, para activar la vía CREB, para tratar la enfermedad de Alzheimer, para tratar la enfermedad de Parkinson o para tratar un trastorno psiquiátrico.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en animales incluyendo seres humanos, en un procedimiento para tratar un trastorno psiquiátrico, en donde el trastorno psiquiátrico es alteración de la memoria asociada con la edad (AAMI), un trastorno afectivo, un trastorno psicótico, un trastorno neurológico o un trastorno neurótico, preferentemente seleccionado entre trastorno de déficit de atención, esquizofrenia, demencia vascular, depresión, traumatismo craneal y traumatismo cerebral.

FIGURA 1.

