

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 082**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2015** **E 19182383 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020** **EP 3567037**

54 Título: **Compuestos N-((het)arilmetil)-heteroaril-carboxamidas como inhibidores de la calicreína plasmática**

30 Prioridad:

**27.11.2014 GB 201421083**

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

**29.09.2021**

73 Titular/es:

**KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)  
Porton Science Park Bybrook Road  
Porton Down Wiltshire SP4 0BF, GB**

72 Inventor/es:

**DAVIE, REBECCA LOUISE;  
EDWARDS, HANNAH JOY;  
EVANS, DAVID MICHAEL y  
HODGSON, SIMON TEANBY**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones:**

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

**ES 2 858 082 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 N-((het)arilmetil)-heteroaril-carboxamidas como inhibidores de la calicreína plasmática

5 Antecedentes de la invención

Los derivados heterocíclicos divulgados en la presente y usados como se expone en las reivindicaciones adjuntas son inhibidores de la calicreína plasmática y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y edema macular diabético.

Calicreína plasmática es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas de quinínogenos (ver KD Bhoola et al, " Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; and D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada de coagulación sanguínea intrínseca, aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradiquinina o escisión enzimática. La precalicreína plasmática está codificada por un solo gen y se sintetiza en el hígado. Se secreta por los hepatocitos como una precalicreína de plasma inactivo que circula en plasma como un complejo de heterodímero unido a un cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de los receptores acoplados a la proteína G y los antagonistas de las cininas (como los antagonistas de la bradiquinina) se han investigado previamente como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de varios trastornos (F. Marceau y D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852). Se cree calicreína plasmática para jugar un papel en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la estearasa C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la C1 esterasa padecen angioedema hereditario (AEH) que provoca una inflamación intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde la bradiquinina liberadora de quinínogeno de alto peso molecular que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con una proteína grande, un inhibidor de la calicreína plasmática, trata eficazmente la HAE mediante la prevención de la liberación de bradiquinina, que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187-99).

El sistema de calicreína-quinina plasmática es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Se ha publicado recientemente que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares de la retina en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, p1590-98). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática ASP-440 mejoró tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de la calicreína plasmática debería tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

Otras complicaciones de la diabetes tales como hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía y neuropatía, todas las cuales tienen asociaciones con calicreína plasmática, también pueden ser consideradas como dianas para un inhibidor de la calicreína plasmática.

Los inhibidores de la calicreína plasmática molécula sintética y pequeñas han sido descritos previamente, por ejemplo por Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." J. Peptide Res. 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunopharmacology, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" WO2011/118672), y Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). También, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors"WO2012/004678) describen análogos de péptidos ciclados que son inhibidores de la plasmina humana y la

calicreína plasmática.

Hasta la fecha, no ha sido ensayado para uso médico ningún pequeño inhibidor de la calicreína plasmática sintética molecular. Las moléculas descritas en la técnica conocida tienen limitaciones tales como escasa selectividad sobre enzimas relacionadas tales como KLK1, trombina y otras serina proteasas y escasa disponibilidad oral. Los grandes inhibidores de la proteína de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se ha informado para Ecalantida. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, la gran mayoría de las moléculas en la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden limitar la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, la disponibilidad oral. Por ejemplo, ha sido reportado por Tamie J. Chilcote y Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema", ARVO 2012, 6 de mayo a 9 de mayo de 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240) que ASP-440, una benzamidina, tiene una mala disponibilidad oral. Además, se informa que la absorción puede mejorarse creando un profármaco como ASP-634. Sin embargo, es bien sabido que los profármacos pueden sufrir varios inconvenientes, por ejemplo, una estabilidad química deficiente y una toxicidad potencial del portador inerte o de metabolitos inesperados. En otro informe, las amidas de indol se reivindican como compuestos que podrían superar los problemas asociados con los medicamentos que poseen propiedades de ADME-tox y toxoquímicas inadecuadas o inadecuadas, aunque no se presenta ni se reivindica ninguna inhibición contra la calicreína plasmática (Griffioen et al, " Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010, 142801).

BioCryst Pharmaceuticals Inc. han informado del descubrimiento de la BCX4161 inhibidor de la calicreína plasmática disponible por vía oral ("BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Número 2, Suplemento, febrero de 2014, página AB39 y " A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volumen 133, Número 2, Suplemento de febrero 2014, página AB40). Sin embargo, las dosis en humanos son relativamente grandes, actualmente se están probando en estudios de prueba de concepto a dosis de 400 mg tres veces al día.

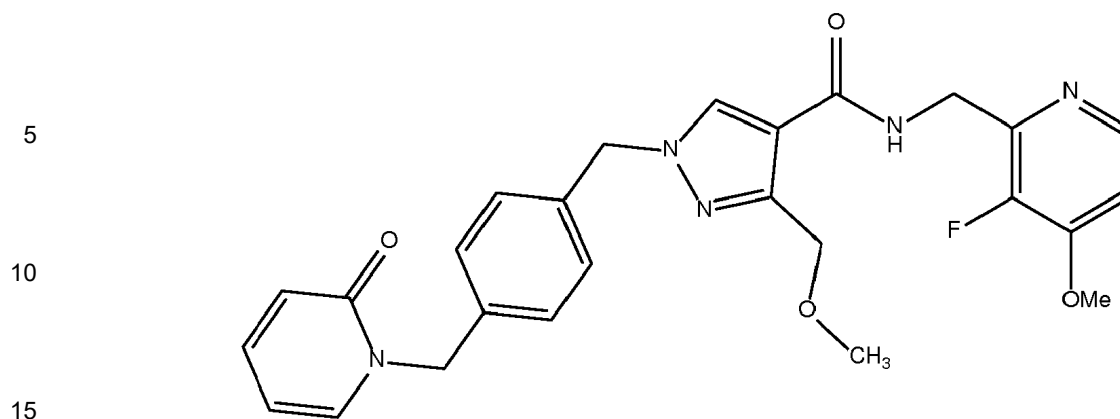
Hay pocos informes de inhibidores de la calicreína plasmática que no cuentan con funcionalidades de guanidina o amidina. Un ejemplo es Brandl *et al.* ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), que describe compuestos que presentan una funcionalidad de aminopiridina. La eficacia oral en un modelo de rata se demuestra con dosis relativamente altas de 30 mg/kg y 100 mg/kg, pero no se informa el perfil farmacocinético. Por lo tanto, aún no se sabe si dichos compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica. Otros ejemplos son Brandl *et al.* ("Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111107) y Flohr *et al.* ("5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111108). Sin embargo, ninguno de estos documentos informa datos *in vivo* y, por lo tanto, aún no se sabe si tales compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica. Otro ejemplo es Allen *et al.* "Benzylamine derivatives" WO2014/108679. Otros inhibidores de la calicreína plasmática se describen el documento WO2014/188211.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la calicreína plasmática que tendrán utilidad para tratar una amplia gama de trastornos, en particular para reducir la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Los compuestos preferidos tendrán un buen perfil farmacocinético y, en particular, serán adecuados como fármacos para administración oral.

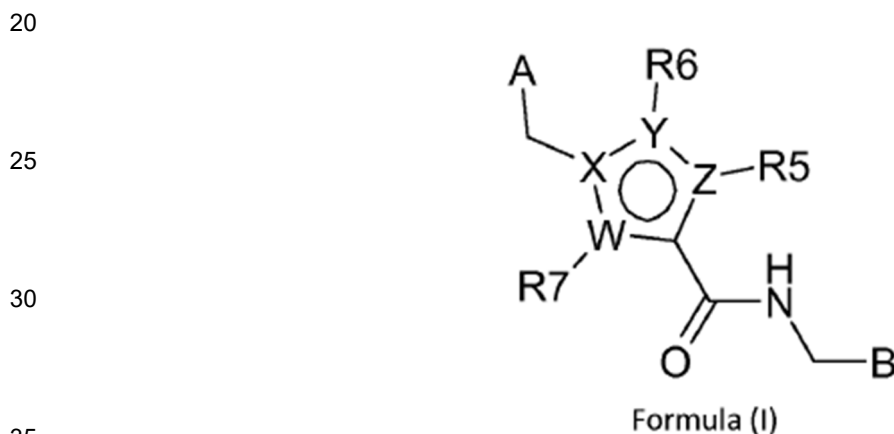
#### Resumen de la invención

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo o realización que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con fines de referencia.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en donde está implicada la actividad de la calicreína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona de alteración de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia por cirugía posoperatoria, y en donde el compuesto de fórmula (I) es:



Se divulgan compuestos de la fórmula I



en donde

B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo<sup>b</sup>, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

o B se selecciona de benzotiofenilo, benzofuranilo, benzomorfolinilo y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo, dicho benzomorfolinilo o dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo<sup>b</sup>, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

W es C y X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de modo que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros;

R5 y R6 están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo unido a N, piperidinilo unido a N, morfolinilo unido a N, piperazinilo unido a N, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 y CF<sub>3</sub>; en donde al menos uno de R5 y R6 está presente y no es H; R7 es H;

A se selecciona de arilo y heteroarilo; en donde arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-heteroarilo, aril<sup>b</sup>, -O-aril<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-aril<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR10, -CONR10R11, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR10R11, OCF<sub>3</sub> and CF<sub>3</sub>; y heteroarilo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, halo, CN, aril, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-aril, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR10R11, heteroaril<sup>b</sup>, -COOR10, - CONR10R11 and CF<sub>3</sub>;

R8 y R9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub>, flúor y NR<sub>10R11</sub>;

el alquilo<sup>b</sup> es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alquilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub> y fluoro;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 6 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo unido por O lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo unido por O ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub>, fluoro y NR<sub>10R11</sub>;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-heteroarilo, aril<sup>b</sup>, -O-aril<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-aril<sup>b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>10R11</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>10R11</sub>;

heteroarilo es un anillo aromático mono- o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NR<sub>8</sub>, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, halo, CN, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-aril, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR<sub>10R11</sub>, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub> y CF<sub>3</sub>;

heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático mono o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NR<sub>8</sub>, S y O; en el que heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, -arilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>10R11</sub>;

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo<sup>b</sup> y heteroarilo<sup>b</sup> o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces y que puede estar opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF<sub>3</sub>;

y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos;

También se divulga un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entenderá que ciertos compuestos divulgados en la presente y como se usan en la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Debe entenderse que la divulgación de la presente y los usos de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, abarcan todas estas formas solvatadas.

#### Aplicaciones Terapéuticas

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos divulgados en la presente y como se usan de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, son inhibidores potentes y selectivos de la caliceína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad en las que la sobreactividad de la caliceína plasmática es un factor causante.

Por consiguiente, se divulga un compuesto de fórmula (I) para su uso en medicina.

Como se define en las reivindicaciones adjuntas, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática. se selecciona de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass cardiopulmonar, y hemorragia de cirugía postoperatoria.

En un aspecto preferido, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

#### Terapia de combinación

Los compuestos divulgados en la presente y usados de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación adecuadas incluyen un compuesto de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones adjuntas, combinado con uno o más agentes seleccionados entre agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial (VEGF), integrina alfa5beta1, esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en la EP2281885A y por S. Patel en Retina, junio de 2009; 29 (suplemento 6): S45-8 .

Cuando se emplea una terapia de combinación, los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, y dichos agentes de combinación pueden existir en la misma o diferentes composiciones farmacéuticas y pueden administrarse por separado, secuencial o simultáneamente.

En otro aspecto, el compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, puede administrarse en combinación con tratamiento láser de la retina. Se conoce la combinación de la terapia con láser con la inyección intravítrea de un inhibidor de VEGF para el tratamiento del edema macular diabético (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema". Ophthalmology. 27 de abril de 2010).

#### Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen:

- Grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono (C1-C10), o de hasta 6 átomos de carbono (C1-C6), o de hasta 4 átomos de carbono (C1-C4). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan, a C1 - metilo, C2 - etilo, C3 - propilo y C4 - n-butilo.
- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C3-C10), o de hasta 7 átomos de carbono (C3-C7), o de hasta 4 átomos de carbono (C3-C4). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, C3 - iso-propilo, C4 - sec-butilo, C4 - iso-butilo, C4 - terc.-butilo y C5 - neo-pentilo.

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente.

El cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono, o entre 3 y 6 átomos de carbono, o entre 3 y 5 átomos de carbono. Opcionalmente, el cicloalquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi y NR12R13; en donde R12 y R13 se seleccionan independientemente de H y alquilo o R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces y que puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo, alcoxi, OH, F y CF<sub>3</sub>. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 7 átomos de carbono, o de 3 a 6 átomos de carbono, o de 3 a 5 átomos de carbono, o de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburos O-ligados que incluyen:

- Grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, C<sub>1</sub> - metoxi, C<sub>2</sub> - etoxi, C<sub>3</sub> - n-propoxi y C<sub>4</sub> - n-butoxi.
- Grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, C<sub>3</sub> - iso-propoxi, y C<sub>4</sub> - sec-butoxi y terc-butoxi.

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente.

A menos que se indique lo contrario, el halo se selecciona de Cl, F, Br y I.

Arilo es como se define arriba. Típicamente, arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Sustituyentes opcionales se seleccionan de los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se indica anteriormente). Preferiblemente, arilo se selecciona de fenilo, fenilo sustituido (en el que dichos sustituyentes se seleccionan de los indicados anteriormente) y naftilo.

El heteroarilo es como se define anteriormente. Típicamente, el heteroarilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan de los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituidos como se indica anteriormente).

El término "N-ligado", en el sentido de "pirrolidinilo N-ligado", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "O-ligado", en el sentido de "residuo de hidrocarburo O-ligado", significa que el residuo de hidrocarburo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

En los grupos tales como  $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, "-" indica el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (p. ej., lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen clorhidratos, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalenodisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, alcanforatos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxiftoatos, succinatos, ascorbates, oleatos, bisulfatos, y similares. También se pueden formar hemisaltos de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicálcico.

Para una revisión de las sales adecuadas, consulte el "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

"Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (p. ej., por hidrólisis, reducción u oxidación). Los grupos adecuados para formar profármacos se describen The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª Ed. pp.561-585 (2003) y en FJ Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua.

Cuando existen compuestos de la invención en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitados a *cis* y *trans*, -formas *E* - y formas *Z*-, *R*-, *S* - y *meso*-formas, ceto- y enol-formas. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isómeras, incluidas las racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando sea apropiado, tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (p. ej., técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, tales isómeros se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (p. ej., síntesis asimétrica).

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos en los que el hidrógeno se reemplaza por deuterio o tritio, o donde el carbono se reemplaza por  $^{13}C$  o  $^{14}C$ , están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

En el contexto de la presente descripción, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

## 5 Métodos generales

Los compuestos de fórmula (I), divulgados en la presente o usados de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, se deben evaluar por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta. Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de los otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) Compuesto(s) de la invención que puede impartir una característica funcional (es decir, controlar la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcional (es decir, un auxiliar de procesamiento o un diluyente) de las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, que están destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como un sólido o líquido, como un comprimido, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la presente invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Por consiguiente, se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para el tratamiento de condiciones tales como la permeabilidad vascular de la retina asociadas con la retinopatía diabética y edema macular diabético, los compuestos de la invención pueden administrarse en una forma adecuada para la inyección en la región ocular de un paciente, en particular, en una forma adecuada para inyección intravítrea. Se prevé que las formulaciones adecuadas para tal uso tomarán la forma de soluciones estériles de un compuesto de la invención en un vehículo acuoso adecuado. Las composiciones pueden administrarse al paciente bajo la supervisión del médico a cargo.

Los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas o aceitosas. Cuando la solución es acuosa, excipientes como azúcares (incluidos, entre otros, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos.

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (es decir, ácido poliláctico, polilactida, poliláctido-co-glicólido, policapro-lactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhidruros. Estas formulaciones pueden administrarse mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, el tejido muscular o directamente en órganos específicos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I), divulgados en la presente o como se usan en las reivindicaciones adjuntas, que se utilizan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de co-disolventes y/o agentes de mejora de solubilidad tales como surfactantes, estructuras micelares y ciclodextrinas.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal y/o la administración bucal,



lingual o sublingual por medio de la cual el compuesto ingrese al torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidas y líquidas (que incluyen múltiples fases o sistemas dispersos) tales como tabletas; cápsulas blandas o duras que contienen partículas múltiples o nanopartículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas (incluidas las llenas de líquido); geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; sprays y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden diseñarse para administrar los compuestos de la invención de una manera de liberación inmediata o de una forma de sostenimiento de la velocidad, en donde el perfil de liberación puede retrasarse, pulsarse, controlarse, mantenerse o retrasarse y mantenerse. o modificatdr de tal manera que optimice la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para administrar compuestos de una manera de mantener la velocidad son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

Los ejemplos de polímeros que sostienen la velocidad incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión de polímeros. Los ejemplos de polímeros que sostienen la velocidad incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma de xantum, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

Las formulaciones líquidas (que incluyen múltiples fases y sistemas dispersos) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden presentarse como rellenos en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, está típicamente en el intervalo de 0,01 mg y 1.000 mg, o entre 0,1 mg y 250 mg, o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración.

La dosis total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso está fuera de este rango, como los bebés y los ancianos.

#### Métodos sintéticos

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquiera de los siguientes ejemplos que no caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con propósitos de referencia.

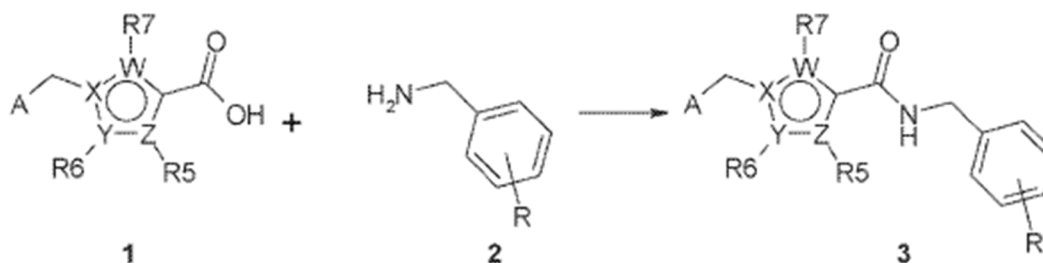
Los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados en la presente a continuación. Además, utilizando los procedimientos descritos en la presente, un experto en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que caen dentro del alcance de la presente invención reivindicada en la presente. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género que se considera como la invención, que está definido por las reivindicaciones adjuntas. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la presente invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar cualquiera de los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos divulgados en la presente o usados de acuerdo con la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las descritas anteriormente en la presente.

Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (p. ej, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en compuestos intermedios utilizados en la preparación de compuestos de la invención para evitar su participación no deseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Se pueden usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por TW Greene y PGM Wuts en "Protective groups in organic chemistry", John Wiley and Sons, 4ª edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para uso en este documento es *tert*-butoxi carbonilo (Boc), que se elimina fácilmente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Alternativamente, el grupo protector de amino puede ser un grupo benciloxycarbonilo (Z) que puede eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno o un grupo de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) que puede eliminarse mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias, como dietilamina o piperidina. En un disolvente orgánico. Los grupos carboxilo se protegen típicamente como ésteres tales como metilo, etilo, bencilo o *tert*-butilo, que pueden eliminarse todos por hidrólisis en presencia de bases tales como hidróxido de litio o sodio. Los grupos protectores de bencilo también se pueden eliminar por hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno, mientras que los grupos *tert*-butilo también se pueden eliminar con ácido trifluoroacético. Alternativamente, un grupo protector de éster tricloroetilico se elimina con cinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común adecuado para su uso en la presente invención es un éter metílico, las condiciones de desprotección comprenden el reflujo en una solución acuosa de 48% HBr durante 1-24 horas, o agitando con tribromuro de borano en diclorometano durante 1-24 horas. Alternativamente, cuando un grupo hidroxilo está protegido como un éter bencilico, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

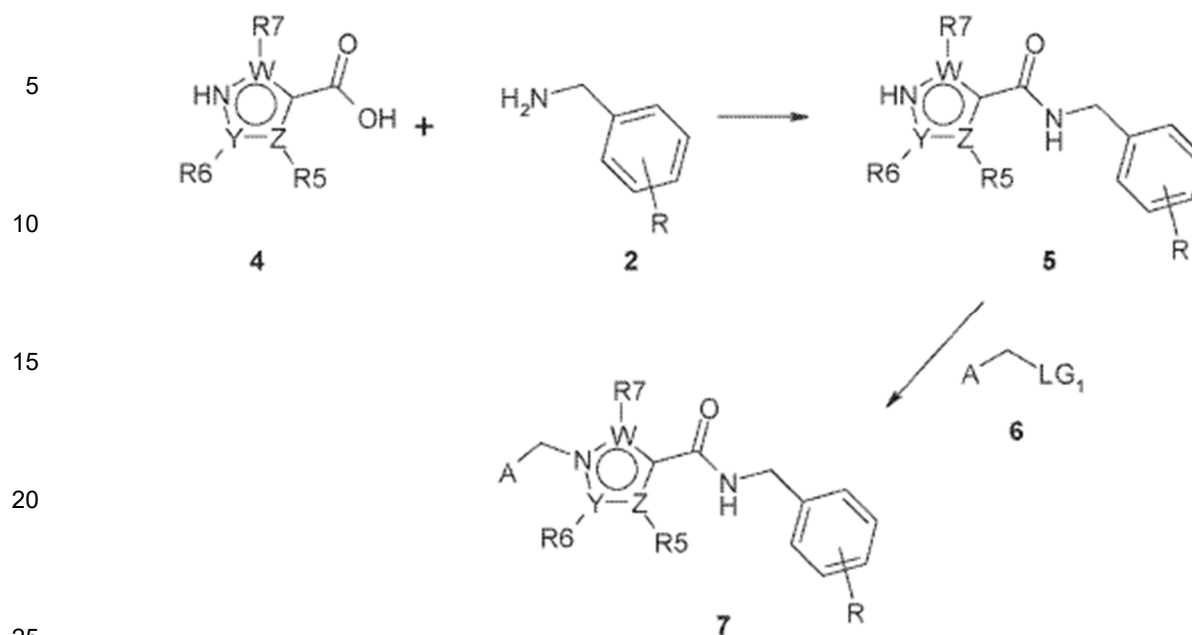
Los ejemplos de métodos sintéticos que se pueden usar para preparar **4-Carboximidazoles** se describen el documento EP 1426364 A1 ("Imidazole-derivatives as factor Xa inhibitors", p27-28).

Los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando métodos sintéticos convencionales, por ejemplo pero no limitados a la ruta descrita en el Esquema 1. La amina **2** se acopla a un ácido **1** para dar el compuesto **3**. Este acoplamiento se lleva a cabo típicamente usando condiciones de acoplamiento estándar tales como hidroxibenzotriazol y una carbohidrimida, tal como carbodiimida soluble en agua, en presencia de una base orgánica. Otros métodos de acoplamiento estándar incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hexafluorofato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio, 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato (V), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato o bromo-hexafluorofosfato de trispirolidino-fosfo en presencia de bases orgánicas como trietilamina, diisopropiltilamina o N-metilmorfolina. Alternativamente, la formación de amida puede tener lugar a través de un cloruro de ácido en presencia de una base orgánica. Dichos cloruros de ácido pueden formarse por métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, reacción del ácido con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo.



Esquema 1

Alternativamente, compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando la ruta descrita en el Esquema 2a. El ácido **4** se puede acoplar a una amina **2** usando métodos de acoplamiento adecuados como se describió previamente para dar el compuesto **5**. En una segunda etapa típica, el nitrógeno del anillo heterocíclico se alquila con el compuesto **6** para dar el compuesto **7**. La alquilación se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, en cuyo caso el grupo saliente es un haluro o sulfonato. Alternativamente, la alquilación se puede llevar a cabo utilizando un alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de trifenilfosfina.



Esquema 2a

30

35

40

45

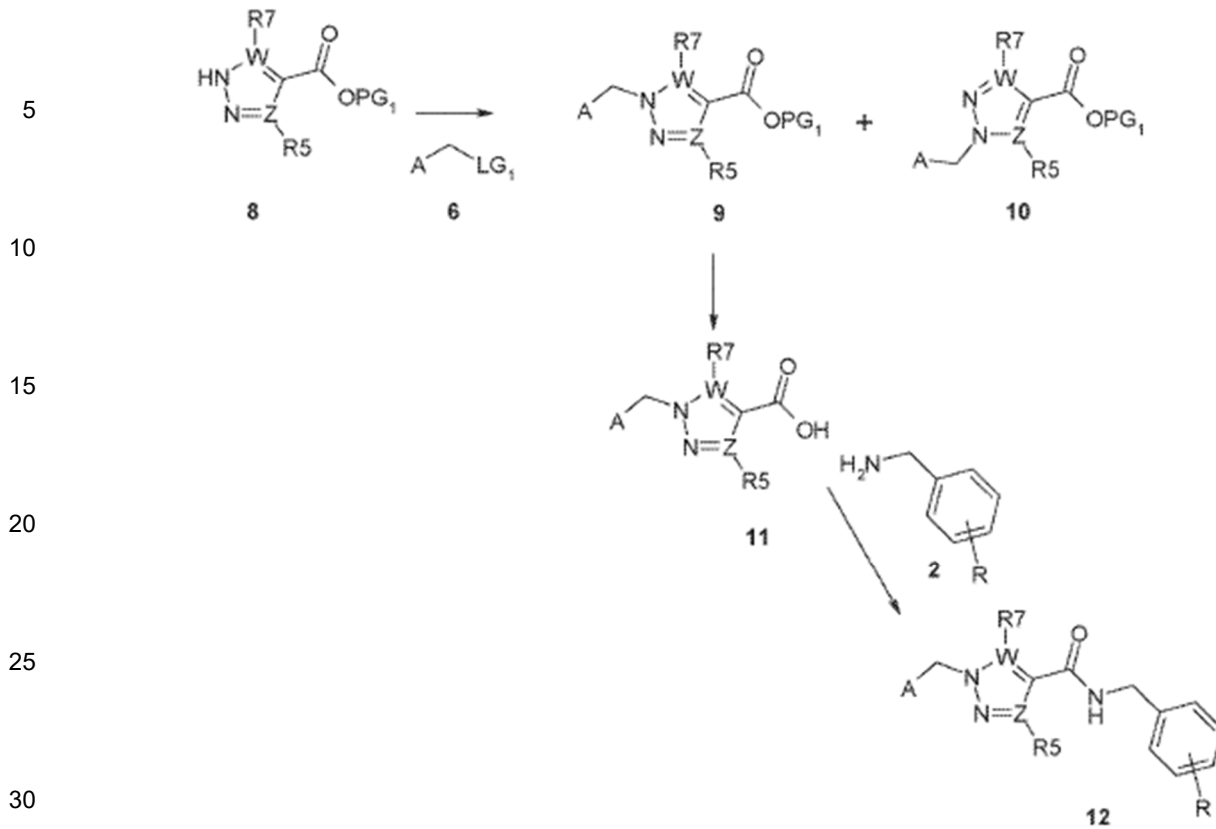
50

55

60

65

En una variación de los compuestos de Esquema **2a** según la fórmula general **I** se pueden preparar usando la ruta descrita en el Esquema 2b. El Esquema 2b se diferencia del Esquema 2a en que el resto Y es igual a N, por lo tanto, se puede emplear una estrategia de grupo protector y las etapas sintéticas se llevan a cabo en un orden diferente. El ácido pirazol carboxílico, protegido como un éster (PG) como se describe anteriormente, el compuesto **8**, se alquila con el compuesto **6**. La alquilación se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, en cuyo caso el grupo saliente es un haluro o sulfonato. Alternativamente, la alquilación se puede llevar a cabo utilizando un alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de trifenilfosfina. En este caso, existen dos posibles nitrógenos para que ocurra la alquilación, por lo que existe la posibilidad de que se formen dos regioisómeros **9** y **10**. los compuestos **9** y **10** pueden separarse en esta etapa o en una etapa posterior de la síntesis usando métodos de separación bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccionada. El grupo protector del compuesto **9** se elimina por hidrólisis para dar el correspondiente ácido **11** usando métodos estándar como se describió anteriormente. el compuesto **11** se puede acoplar a una amina **2** usando métodos de acoplamiento adecuados como se describió previamente para dar el compuesto **12**.



Esquema 2b

35

40

45

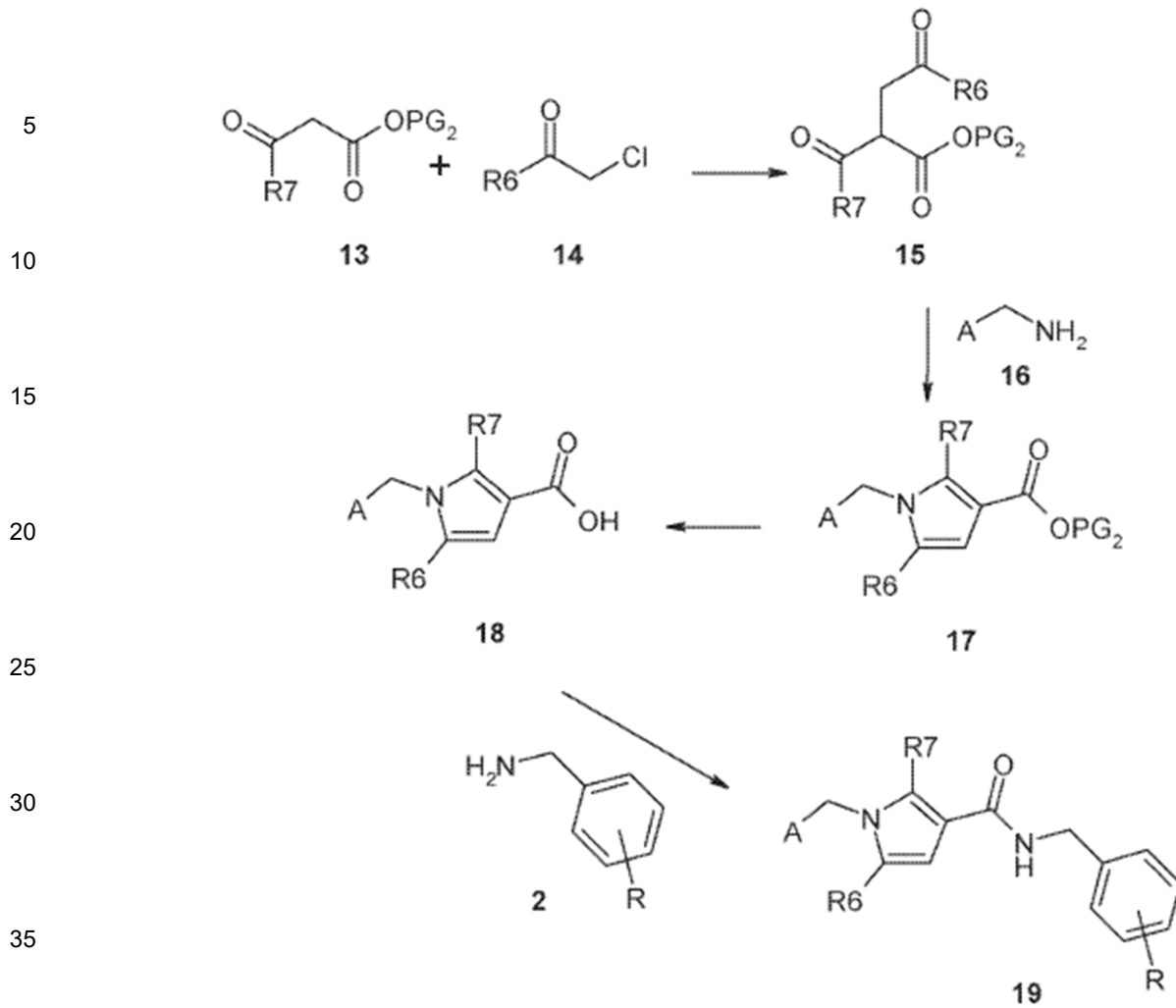
50

55

60

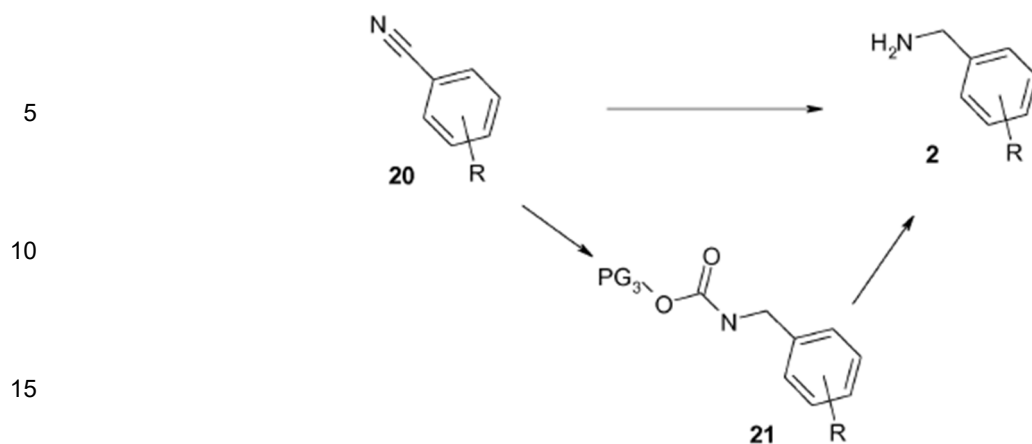
65

Alternativamente, compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando la ruta descrita en el Esquema 3. El pirrol **17** se puede formar en dos etapas la primera de las cuales implica la reacción de la sal de sodio de un cetoacetato de alquilo **13**, típicamente protegido con un grupo protector (PG) como se describió anteriormente, con una cloroacetona **14** en presencia de una base tal como carbonato de potasio para dar el compuesto **15** que en una segunda etapa típica reacciona con la amina **16** en presencia de un ácido tal como pero no limitado a derivados de ácido sulfónico, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico para producir el compuesto **17**, que en una tercera etapa típica se hidroliza posteriormente al ácido correspondiente **18** utilizando métodos estándar como se describió anteriormente. En una cuarta etapa típica, el ácido **18** se puede acoplar a una amina **2** usando métodos de acoplamiento adecuados como se describió previamente para dar el compuesto **19**.



Esquema 3

La amina, el compuesto **2** se puede preparar usando métodos sintéticos convencionales, por ejemplo, pero no limitado a, las rutas descritas en el Esquema 4. El nitrilo del compuesto **20** se reduce por agentes reductores estándar, incluyendo pero no limitado a hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cloruro de níquel, borohidruro de sodio y cloruro de cobalto, borano e hidrogenación catalítica sobre un catalizador tal como paladio, platino o níquel Raney. En algunos casos, por ejemplo, cuando el agente reductor es borohidruro de sodio o se emplea hidrogenación catalítica, es posible llevar a cabo la protección *in situ* del grupo amino resultante, por ejemplo, dando como resultado el carbamato **21**, por ejemplo el *tert-butoxi* carbamato. Esto puede ser útil para permitir, por ejemplo, la purificación por cromatografía del compuesto intermedio **21**. El grupo protector se elimina posteriormente usando condiciones estándar como se describió anteriormente para dar el compuesto **2**.



Esquema 4

20

## Ejemplos

La invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas, se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los que se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones:

25

aq	Solución acuosa
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
h	Horas
HOBt	Hidroxibenzotriazol
LCMS	Cromatografía líquida de espectrometría de masas.
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	Minutos
MS	Espectro de masas
RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear: los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 400 MHz, a menos que se indique lo contrario
Pet. Éter	Fracción de éter de petróleo en ebullición a 60-80°C
Ph	Fenilo
SWFI	Agua estéril para inyección.
ta	temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
AFT	Ácido trifluoroacético

55

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique lo contrario. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en un espectrómetro Bruker (400 MHz) con referencia al disolvente de deuterio y a temperatura ambiente.

60

Los iones moleculares se obtuvieron usando LCMS que se llevó a cabo usando una columna RP-18e Chromolith Speedrod, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal de 10% a 90% 0,1%  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$  en 0,1%  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$  durante 13 min, caudal de 1,5 ml/min, o utilizando Agilent, X-Select, ácido, 5-95% de  $\text{MeCN}/\text{agua}$  durante 4 min. Los datos se recopilaron utilizando un espectrómetro de masas Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización electroaspirada junto con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

65

Cuando los productos se purificaron por cromatografía flash, 'sílice' se refiere a gel de sílice para

cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (220 a 440 mesh) (p. ej, gel de sílice Merck 60), y una presión aplicada de nitrógeno con elución de la columna de hasta 10 psi acelerado. Las purificaciones por HPLC preparativas de fase inversa se llevaron a cabo utilizando un sistema de bombeo de gradiente binario Waters 2525 a velocidades de flujo de típicamente 20 ml/min usando un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996.

5

Se utilizaron todos los disolventes y reactivos comerciales tal como se recibieron.

Los nombres químicos se generaron utilizando software automatizado tal como el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS Draw de MDL Information Systems o el software Chemaxon proporcionado como componente de MarvinSketch o como componente de IDBS E-WorkBook.

10

#### A. 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona

4-(Clorometil)bencilalcohol (5,0 g, 31,93 mmol) se disolvió en acetona (150 ml). Se añadieron 2-hidroxipiridina (3,64 g, 38,3 mmol) y carbonato de potasio (13,24 g, 95,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas, tiempo después de lo cual se eliminó el disolvente a *vacío* y se recogió el residuo en cloroformo (100 ml). Esta solución se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a *vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 3% de MeOH/97%  $\text{CHCl}_3$ , para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (5,30 g, 24,62 mmol, 77% de rendimiento).  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238$

20

#### B1. 1-(4-Clorometil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se enfriaron 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (8,45 g, 39,3 mmol), DCM seco (80 ml) y trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmol) en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,95 ml, 51,0 mmol) y se agitó en un baño de hielo durante 15 min. Se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml). La capa acuosa se extrajo con más DCM (2 x 50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar 1-(4-clorometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (8,65 g, 36,6 mmol, rendimiento del 93%) como un sólido amarillo pálido.  
 $[\text{MH}]^+ = 234,1$

25

30

#### B2. 1-(4-Bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se disolvió 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,30 g, 6,97 mmol) en DCM (250 ml). A esta solución se le añadió tribromuro de fósforo (5,78 g, 21,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 18 h y se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (250 ml). El filtrado se lavó con una solución sat.  $\text{NaHCO}_3$  (ac) (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a *vacío* para dar un sólido blanco que fue identificado como 1-(4-Bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,90 g, 10,43 mmol, 98%).  
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277,7$

35

40

#### C. 3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió carbonato potásico (519 mg, 3,76 mmol) a una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4 carboxilato de metilo (320 mg, 1,88 mmol; CAS no 318496-66-1 (sintetizado de acuerdo al método descrito en el documento WO 2012/009009) y 1-(4-(clorometil)bencil)piridin-2(1H)-ona (527 mg, 2,26 mmol) en DMF (5 ml) y se calienta a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (columna de 40 g, EtOAc al 0-100% en isohexanos) para proporcionar dos regioisómeros. El segundo isómero de la columna se recogió para proporcionar 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (378 mg, 1,01 mmol, 53,7% de rendimiento) como una goma incolora.  
 $[\text{MH}]^+ = 368,2$

45

50

#### D. 3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

A 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,77 g, 10,26 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se añadió solución de NaOH 2M (15,39 ml, 30,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 1 M HCl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo *al vacío* para dar 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (1,22 g, 3,45 mmol, 33,6% de rendimiento) como un polvo blanco.  
 $[\text{MH}]^+ = 354,2$

55

60

65

**G. [4-(4-Metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol**

4-(Clorometil)bencilalcohol (5,47 g, 34,9 mmol) se disolvió en acetona (50 ml). Se añadieron 4-metilpirazol (2,86 g, 34,9 mmol) y carbonato de potasio (5,07 g, 36,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 60°C durante 30 horas, tiempo después de lo cual se eliminó el disolvente *a vacío* y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), gradiente de eluyente de 10 a 80% de EtOAc en iso-hexano, se combinaron las fracciones y se evaporaron *al vacío* para dar un sólido blanco identificado como [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (3,94 g, 18,90 mmol, 54% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 203

**H. 1-(4-Clorometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol**

Se disolvió [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (2,03 g, 10,04 mmol) y trietilamina (1,13 g, 11,54 mmol) en DCM (40 ml). A esta solución se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,26 g, 11,04 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (250 ml). La mezcla se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), gradiente de eluyente de 0 a 60% de EtOAc en iso-hexano, se combinaron las fracciones y se evaporaron *al vacío* para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-clorometil-bencil)-4-metilo-1H-pirazol (1,49 g, 6,62 mmol, 60% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 221, 223

**M. Éster etílico del 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico**

Se disolvió 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (850 mg, 3,06 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron éster etílico del 5-amino-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (522 mg, 3,36 mmol) y carbonato de cesio (1,99 g, 6,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), gradiente de eluyente del 30% de TEP éter/70% de EtOAc a 100% de EtOAc, para proporcionar dos regioisómeros. El segundo isómero de la columna se recogió para proporcionar el 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster etílico (480 mg, 1,36 mmol, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.  
[MH]<sup>+</sup> = 353,1

**N. 3-Amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico**

El éster etílico del 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (480 mg, 1,36 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y agua (5 ml). Se añadió hidróxido de litio (163 mg, 6,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas, tiempo después del cual los compuestos volátiles se eliminaron *a vacío* y el residuo acuoso se lavó con CHCl<sub>3</sub> (150 ml). La capa acuosa se acidificó con 1 M HCl a pH 7 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron *a vacío* para dar un sólido blanco identificado como 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (370 mg, 1,14 mmol, rendimiento del 84%).  
[MH]<sup>+</sup> = 325,2

**P. (2-fluoro-3-metoxi-bencil)-ácido carbámico éster terc-butílico**

2-Fluoro-3-metoxibenzonitrilo (500 mg, 3,31 mmol) se disolvió en metanol (40 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadieron hexahidrato de cloruro de níquel (ii) (79 mg, 0,33 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,44 g, 6,62 mmol) seguido de borohidruro de sodio (876 mg, 23,16 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El MeOH se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (150 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac) (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyente, 20% de EtOAc/80% de Pet. Éter, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del (2-fluoro-3-metoxi-bencil)-ácido carbámico (540 mg, 0,2 mmol, rendimiento del 64%).  
[MH]<sup>+</sup> = 255,8

**Q. Hidrocloruro de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina**

El éster terc-butílico del (2-fluoro-3-metoxi-bencil)-ácido carbámico (600 mg, 2,35 mmol) se disolvió en 4M HCl en dioxano (40 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente *a vacío* para dar un sólido amarillo pálido identificado como hidrocloruro de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (414 mg, 2,17 mmol, rendimiento del 92%).  
[MH]<sup>+</sup> = 155,9



**T. 1-terc-Butilo 4-etil-3-aminopirazol-1,4-dicarboxilato**

A 5-amino-1H-pirazol-4-ácido carboxílico de ester etílico (250 mg, 1,61 mmol) en DCM (10 ml) se añadió di-terc-butil dicarbonato (352 mg, 1,61 mmol) y diisopropiltilamina (702  $\mu$ L, 521 mg, 4,03 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió agua, se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró *a vacío*. La cromatografía flash proporcionó 1-terc-butil 4-etil-3-aminopirazol-1,4-dicarboxilato en forma de un sólido blanco (122 mg, 30% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 256,2

**U. 3-Acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

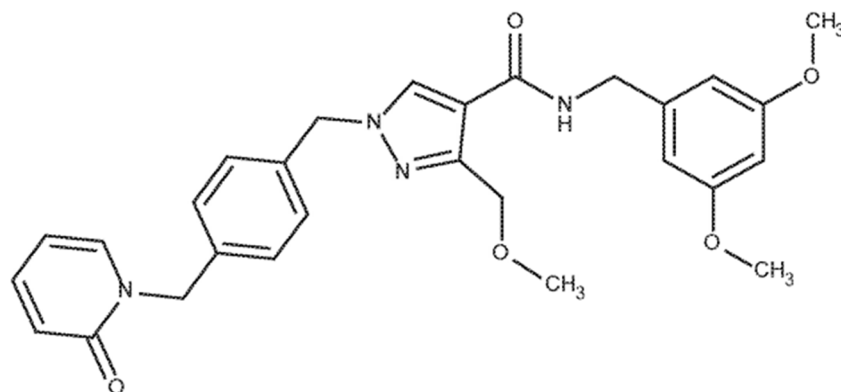
Una mezcla de 1-terc-butil 4-etil 3-aminopirazol-1,4-dicarboxilato y cloruro de acetilo se agitó a 0°C luego se calentó a reflujo durante 2 h. El exceso de cloruro de acetilo se eliminó *al vacío*. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó para proporcionar 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (46 mg). El filtrado acuoso se extrajo con DCM (4 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron *a vacío* para proporcionar un cultivo adicional de 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (48 mg) (rendimiento global 94 mg, 99%).

[MH]<sup>+</sup> = 197,8

**V. 5-Dimetilamino-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster**

5-Amino-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster (1,0 g, 6,45 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Se añadió formaldehído (37% en peso, 4,5 ml, 21,18 mmol) seguido de Pd/C al 10% (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó en un hidrogenador Parr a 10 psi durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador y el residuo se lavó con metanol (200 ml) y agua (20 ml). Los filtrados combinados se evaporaron *al vacío*. El residuo bruto se trituró con metanol/éter dietílico y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1,1 g, 6,00 mmol, rendimiento del 93%).

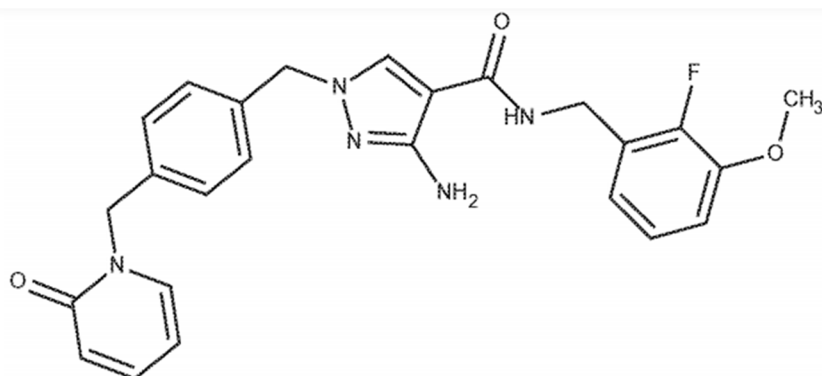
[MH]<sup>+</sup> = 183,7

**Ejemplo 1****N-(3,5-Dimetoxibencil)-3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una mezcla de 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (80 mg, 0,226 mmol), (3,5-dimetoxifenil)metanamina (45,4 mg, 0,272 mmol) y HATU (95 mg, 0,2499 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) y DMF anhidro (0,3 ml) se añadió N,N-diisopropiltilamina (99  $\mu$ L, 0,566 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *a vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida de carga en DCM, eluyendo con un gradiente de 1 a 10% MeOH (que contiene 0,3% de  $NH_3$ )/DCM, para dar una goma. Este se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió agua (3 ml), formando un precipitado. Esto se sonicó, luego se filtró y se secó al vacío para proporcionar N-(3,5-dimetoxibencil)-3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (76 mg, 0,150 mmol, rendimiento del 66,1%) como un sólido amarillo pálido pegajoso.

RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,20 (3H, s), 3,71 (6H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,37 (1H, t, J = 2,3Hz), 6,40 (1H, dd, J = 9,2, 1,4Hz), 6,44 (2H, d, J = 2,3Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 9,1, 6,6, 2,1Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,24 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).  
[MH]<sup>+</sup> = 503,3

**Ejemplo 2****3-Amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido arboxílico 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida**



5  
10  
15  
20  
25

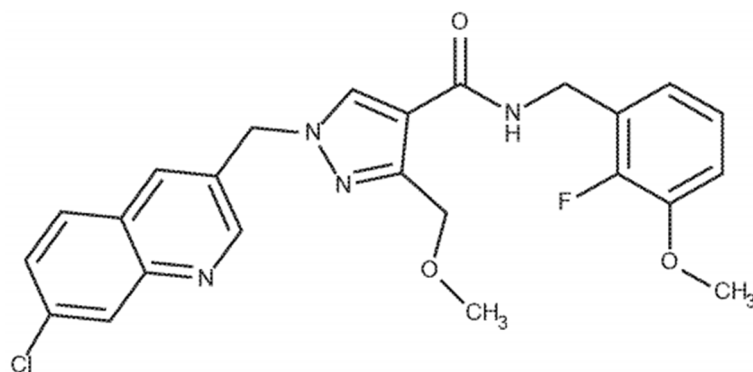
Se disolvió 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (75 mg, 0,23 mmol) en DCM. (20 ml) y DMF (1 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxibencilamina (53 mg, 0,28 mmol) seguido de HOBt (34 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (70 mg, 0,69 mmol). Luego se añadió carbodiimida soluble en agua (53 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac) (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente MeOH al 4%/96% CHCl<sub>3</sub>, para dar un sólido blanco identificado como 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (92 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 86%).

[MH]<sup>+</sup> = 462,2

<sup>1</sup>H RMN: (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,82 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, t, J = 0,7Hz), 6,86-6,87 (1H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,20 (2H, m) d, J = 8,1Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,6Hz), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, t, J = 5,9 Hz).

### 30 Ejemplo 3

#### 1-(7-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida



#### 50 (7-cloro-quinolin-3-il)-metanol

55  
60

7-Cloroquinolina-3-ácido carboxílico (500 mg, 2,4 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml) y se enfrió a -20°C. A esta solución se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,23 mmol) y cloroformato de isobutilo (0,38 ml, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 20 minutos y luego se vertió en una solución de borohidruro de sodio (731 mg, 19 mmol) en agua (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc/Pet Éter para proporcionar (7-cloro-quinolin-3-il)-metanol en forma de un sólido blanquecino, 134 mg, rendimiento del 29%.

[MH]<sup>+</sup> = 194,1

#### 3-Bromometil-7-cloro-quinolina

65

Se disolvió (7-cloro-quinolin-3-il)-metanol (134 mg, 0,692 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió PBr<sub>3</sub> (65 μl, 0,692 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó

con NaHCO<sub>3</sub> (ac) diluida (10 ml). Las capas se separaron y el orgánico se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a *vacío* para dar un sólido amarillo identificado como 3-bromometil-7-cloro-quinolina (78 mg, 44% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 257,6

5

#### 1-(7-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster metílico

Se obtuvo 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (51 mg, 0,304 mmol; CAS nº 318496-66-1 (sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2012/009009)) se recogió en DMF (2 ml) y se trató con carbonato de potasio (84 mg, 0,608 mmol) y 3-bromometil-7-cloro-quinolina (78 mg, 0,304 mmol). La reacción se agitó durante la noche a ta. Se agregaron EtOAc (60 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a *vacío*. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc/Pet.Éter para proporcionar dos productos isómeros. El producto de funcionamiento más rápido se identificó como el regioisómero no deseado. El producto de funcionamiento más lento produjo un aceite amarillo y se identificó como éster metílico del 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (53 mg, 50% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 345,8

10

15

20

#### 1-(7-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

A 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster metílico (53 mg, 0,153 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (61 mg, 1,53 mmol) y la reacción se calentó a reflujo vigoroso durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se ajustó a pH 3,6 con 2M HCl y se extrajo con cloroformo al 90%/alcohol isopropílico al 10% (6 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a *vacío* para dar 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico como un amarillo pálido sólido (50 mg, 98% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 332

25

30

#### 1-(7-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-fluoro-3-metoxibencilamida

El 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (25 mg, 0,075 mmol) se recogió en DCM (5 ml) a 0°C. A la solución se le añadió trietilamina (52 ml, 0,377 mmol), HOBt (12 mg, 0,09 mmol) y carbodiimida soluble en agua (20 mg, 0,106 mmol). Después de 15 minutos, se añadió clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxibencilamina (14 mg, 0,075 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con solución sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) seguido de agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con 6% de metanol/94% de DCM para dar un sólido blanco (16 mg, 45% de rendimiento) identificado como 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida.  
[MH]<sup>+</sup> = 469  
1H RMN (DMSO): 3,20 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,54 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,87-6,91 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, m) d, J = 1,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,37 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,2 Hz)

35

40

45

#### Ejemplo 41

##### 3-Fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo

Para un gran vial de microondas, se añadió cianocobre (1,304 g, 14,56 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxipiridina (1 g, 4,85 mmol) en DMF (5 ml). El vial de reacción se selló y se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La suspensión espesa se sometió a sonicación y requirió agua adicional (40 ml) y EtOAc (2 x 50 ml) con sonicación para romper el sólido precipitado. Las capas combinadas se filtraron a través de un tapón de celite y la capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido verde pálido identificado como el compuesto deseado 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,578 mmol, 12% de rendimiento).

55

##### (3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-ácido carbámico éster terc-butílico

Se disolvió 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,578 mmol) en metanol anhidro (10 ml, 247 mmol) y se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (14 mg, 0,058 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (255 mg, 1,157 mmol). La solución de color verde pálido resultante se enfrió en un baño de hielo-sal a -5°C y después se añadió borohidruro de sodio (153 mg, 4,05 mmol) en porciones manteniendo la temperatura de reacción ~ 0°C. La solución de color marrón oscuro se dejó agitar a 0°C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a 40°C para

65

proporcionar un residuo negro que se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (10 ml). Se formó una emulsión de modo que los compuestos orgánicos se separaron mediante un cartucho de separación de fase y se concentraron. El líquido bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc / iso-hexano para proporcionar el compuesto del título, (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-ácido carbámico éster terc-butílico en forma de un aceite amarillo transparente (108 mg), 62% de rendimiento)

[MH]<sup>+</sup> = 257

#### Sal de clorhidrato de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina

El (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-ácido carbámico éster terc-butílico (108 mg, 0,358 mmol) se recogió en alcohol isopropílico (1 ml) y luego HCl (6N en alcohol iso-propílico (1 ml, 0,578 mmol) se añadió a temperatura ambiente y se dejó agitar a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se trituró con éter, se sonicó y luego se decantó para dar un sólido de color crema (75 mg, 55% de rendimiento) identificado como C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina sal de clorhidrato.

[MH]<sup>+</sup> = 157

#### 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetilo)-amida

3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (75 mg, 0,212 mmol), C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina sal de clorhidrato (49 mg, 0,212 mmol) y HATU (89 mg, 0,233 mmol) se suspendieron en DCM anhidro (3 ml) al cual se colocó trietilamina (177 µL, 1,270 mmol) se añadió, se sonicó y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se inactivó con una solución de cloruro de amonio (5 ml). Se obtuvo un sólido blanquecino que se trató con ultrasonidos, se filtró a presión reducida, se lavó con agua y luego se colocó en el horno de vacío a 40°C durante la noche. El material bruto se purificó por cromatografía eluyendo con (1% de amoniaco-metanol)/DCM para proporcionar el 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida como un sólido blanco (67 mg, 64% de rendimiento)

[MH]<sup>+</sup> = 492

RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ: 3,25 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,46-4,57 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2Hz), 7,17-7,28 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,21-8,29 (2H, m), 8,42 (1H, t, J = 5,4Hz)

#### Ejemplo 77

##### 6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-ácido benzoico

A una suspensión de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (10 g, 58,8 mmol) en ácido acético (50 ml) y agua (50 ml) a la que se añadió bromo (6,06 ml, 118 mmol) gota a gota. La reacción se calentó luego a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado blanco se filtró. El sólido se lavó con agua (200 ml) y iso-hexano (50 ml) para dar 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-ácido benzoico como un sólido blanco, 12,098 g, 82% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 249/251

##### (6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol

A una solución agitada de 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-ácido benzoico (4,13 g, 16,58 mmol) en THF (20 ml) se añadió 4-metilmorfolina (1,914 ml, 17,41 mmol) y luego clorformiato de isobutilo (2,15 ml, 16,58 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró para eliminar cualquier sal generada, el sólido se lavó con THF adicional (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se enfriaron a 0°C en un baño de hielo y luego se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,659 g, 17,41 mmol) en agua fría (10 ml) en una porción (gas desprendido), luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de 1 M HCl (30 ml) hasta que se obtuvo un pH ácido. El producto se extrajo en éter dietílico (150 ml). La capa orgánica se lavó luego con NaOH<sub>2</sub>M (2 x 100 ml) para eliminar el ácido carboxílico de partida, luego se acidificó lavando con 1 M HCl (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente *en vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano al 0-50% para proporcionar (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol como un aceite incoloro, 1,37 g, 50% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 217/219

##### 1-Bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benceno

Se trató una solución de (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol (500 mg, 2,127 mmol) en DCM anhidro (4 ml) con trietilamina (415 µL, 2,98 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (214 µL, 2,77 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y se NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (40 mL). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material

bruto se purificó por cromatografía eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de EtOAc/iso-hexano para proporcionar 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benceno (468 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

### 2-(6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona

En una solución de 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benceno (460 mg, 1,815 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadió ftalimida de potasio (403 mg, 2,178 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (3 x 35 ml), salmuera (35 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta un sólido amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc/iso-hexano. El producto deseado 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona se aisló como agujas blancas, 372 mg, 56% de rendimiento.  
[MH]<sup>+</sup> = 364,0/366,0

### 6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamina

Una suspensión de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-1,3-diona isoindol (0,368 g, 1,011 mmol) en metanol (7,5 ml) se trató con hidrato de hidrazina (0,064 ml, 1,314 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla en bruto se cargó directamente en una columna SCX (8 g), se lavó con MeOH y se eluyó con 1% de NH<sub>3</sub>/MeOH para dar 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (204 mg, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo.  
[MH]<sup>+</sup> = 233,9/235,9

### 6-Metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida

Un matraz de 25 ml se cargó con 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil) ácido 4-Carboxílico-1H-pirazol (130 mg, 0,368 mmol), (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (86 mg, 0,368 mmol), HATU (154 mg, 0,405 mmol), DCM anhidro (3 ml) y DMF anhidro (0,5 ml). Se añadió N,N-disopropiletilamina (160 ml, 0,920 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (4 ml) y luego se purificó por SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con 1% de NH<sub>3</sub>/MeOH. El residuo se cromatografía purificarse adicionalmente eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH (que contiene 0,3% de NH<sub>3</sub>/DCM, para dar 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido piridin-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-Carboxílico (191 mg, 89% de rendimiento) como una espuma blanca.  
[MH]<sup>+</sup> = 569,2/571,2

### 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida

A una solución desgasificada de dicianozinc (24,13 mg, 0,205 mmol) y 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida (90 mg, 0,158 mmol) en dimetilacetamida (1,2 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18,26 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla se purificó por cromatografía eluyendo con un gradiente de 0 a 10% (0,3% NH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM para dar 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida como una espuma de color amarillo pálido, 21 mg, 25% de rendimiento.  
[MH]<sup>+</sup> = 516,3

<sup>1</sup>H RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ: 3,21 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,47-4,55 (4H, m), 5,06 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,17-7,31 (5H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 1,5Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,2Hz)

## Ejemplo 83

### 2-Cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehído

Para un matraz enfriado hielo-sal que contenía metanol (8 ml, 198 mmol) se añadió lentamente hidruro de sodio (1,318 g, 33,0 mmol). Una vez que se completó la adición, se retiró el baño de enfriamiento y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. En un segundo recipiente (matraz de 250 ml), se disolvió 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (5 g, 27,5 mmol) en una mezcla de metanol anhidro (60 ml, 1483 mmol) y THF (25 ml, 305 mmol) y se calienta a 60°C. Mientras que a 60°C, la solución de metóxido de sodio se añadió lentamente a la mezcla de reacción. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 60°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amarillo brillante que se inactivó con agua (100 ml), se sonicó y luego se dejó agitar durante 30 min. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y luego se dejó secar a presión reducida antes de transferir a un horno de vacío a 40°C durante la noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto deseado 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehído en forma de un sólido blanquecino, 3,19 g, 61% de rendimiento.  
[MH]<sup>+</sup> = 189/191

**2-Cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxi-benceno**

Se disolvió 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (2 g, 10,61 mmol) en DCM anhidro (30 ml, 466 mmol) en un globo lleno de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo salado. A la solución se le añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (4,20 ml, 31,8 mmol) para formar una solución amarilla. La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y luego se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó lentamente en hidrogenocarbonato de sodio saturado (100 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml) y se secó usando un cartucho de separación de fases. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite naranja, que se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano. El 2-cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxibenceno (1,0 g, 43% de rendimiento) se aisló como un aceite amarillo pálido que se solidificó al dejarlo en reposo.

**2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo**

2-Cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxi-benceno (1 g, 4,75 mmol) se disolvió en dimetilacetamida anhidra (7 ml, 74,7 mmol) en la que se disolvió dicianozinc (0,558 g, 4,75 mmol) fue añadido. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos y luego tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,087 g, 0,095 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii) con diclorometano (0,139 g, 0,190 mmol) fueron añadidos. La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó en agua (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para proporcionar 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo (182 mg, 17% de rendimiento) como un sólido marrón.  $[MH]^+ = 202,1$

**(2-Difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencil)-ácido carbámico éster terc-butílico**

Se disolvió 2-(difluorometil)-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo (182 mg, 0,778 mmol) en metanol anhidro (5 ml, 124 mmol) a la que estaba el cloruro de níquel hexahidratado (19 mg, 0,078 mmol) añadido seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (343 mg, 1,556 mmol). La solución de color verde pálido resultante se enfrió en un baño de hielo-sal a -5°C y después se añadió borohidruro de sodio (206 mg, 5,45 mmol) se añadió en porciones, manteniendo la temperatura de reacción ~0°C. La solución de color marrón oscuro se dejó agitar a 0°C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y luego se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). El acuoso se volvió a extraer con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron utilizando un cartucho de separación de fases y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para dar el (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencil)-ácido carbámico éster terc-butílico en forma de un sólido blanco ceroso (158 mg, 63% de rendimiento).  $[MNa]^+ = 328$

**Hidrocioruro de 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamina**

El (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencil)-ácido carbámico éster terc-butílico (158 mg, 0,492 mmol) se recogió en alcohol iso-propílico (1 ml) y luego HCl (6N en alcohol isopropílico) (1 ml, 0,778 mmol) se añadió y se agitó a 40°C durante 1 hora. Se formó un precipitado blanquecino y se recogió por filtración al vacío y se lavó con alcohol isopropílico (1 ml) para dar el producto deseado clorhidrato de 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamina como un sólido blanquecino (43 mg, 22% de rendimiento).  $[MH]^+ = 206$

**3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamida**

3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (58 mg, 0,162 mmol), sal de clorhidrato de 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamina (40,2 mg, 0,163 mmol) y HATU (68,3 mg, 0,180 mmol) se suspendieron en DCM anhidro (3 ml) a la que estaba la trietilamina (91 ml, 0,653 mmol) se añadió, se sonicó y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se inactivó con una solución de cloruro de amonio (5 ml), dando como resultado un sólido marrón pálido que se dejó agitar durante el fin de semana. El sólido se filtró a presión reducida, se lavó con agua, se secó a presión reducida y luego se colocó en el desecador a 50°C durante 3 horas. El producto deseado, 3-etoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-difluorometil-6-fluoro-3-metox-bencilamida (74 mg, 83% de rendimiento) se aisló en forma de un sólido de crema que fluye libremente.  $[MH]^+ = 541,2$

RMN ( $d^6$ -DMSO)  $\delta$  3,12 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,52-4,59 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td,  $J = 1,4, 6,7$ Hz), 6,39 (1H, dt,  $J = 1,0, 9,2$ Hz), 7,15-7,44 (8H, m), 7,75 (1H, ddd,  $J = 0,7, 2,1, 6,8$ Hz), 8,08 (1H, t,  $J = 4,9$ Hz), 8,22 (1H, s)

**Ejemplo 126****5-Bromometil-2-fluoro-piridina**

5 Se disolvió 2-fluoro-5-metilpiridina (5,0 g, 45 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml). A esta solución se le añadió N-bromosuccinimida (9,61 g, 54 mmol) y azobisisobutironitrilo (739 mg, 4,5 mmol). La reacción se agitó a reflujo (95°C) durante 5 horas, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con solución sat. NaHCO<sub>3</sub> (1 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), seguido de salmuera (1 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de papel PS y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con 10% de EtOAc, 90% de Pet. Éter, para dar un aceite incoloro identificado como 5-bromometil-2-fluoro-  
10 piridina, 5,9 g, 69% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 191,76

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,46 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 3,0 Hz), 7,84 (1H, td, J = 7,8, 2,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,2 Hz)

**15 1-(6-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster etílico**

3-Trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,57 g, 7,53 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), 5-bromometil-2-fluoro-piridina (1,3 g, 6,84mmol) y se añadió carbonato de cesio (6,69 g, 20,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de papel PS y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con 85% de Pet. Éter, EtOAc al 15% para dar un sólido espumoso blanco (1,26 g, 58% de rendimiento) identificado como 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster etílico.

[MMeCN]<sup>+</sup> = 358,75

25

**1-(6-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico**

1-(6-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico éster etílico (1,26 g, 3,97 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y agua (5 mL) luego se añadió hidróxido de litio (476 mg, 19,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas, tiempo después del cual el disolvente se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo y se acidificó con 1 M HCl a pH<sub>2</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 30 ml) seguido de salmuera (1 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron a través de papel PS y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con 3% de MeOH, 97% CHCl<sub>3</sub>, para dar un aceite incoloro identificado como 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico, 946 mg, 82% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 289,82

35

**1-(6-Pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico**

1-(6-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (300 mg, 1,04 mmol) se disolvió en dioxano (25 ml) y pirrolidina (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. Al finalizar la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de papel PS y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con AcOH al 1%, 9% de MeOH, 90% CHCl<sub>3</sub> para dar un sólido espumoso blanco (267 mg, 76% de rendimiento) identificado como 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico.

[MH]<sup>+</sup> = 340,72

45

**1-(6-Pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida**

50

Hidrocloreto de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (56 mg, 0,294 mmol) y 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (100 mg, 0,294 mmol) se combinó y se recogió en DCM (10 ml) a 0°C. A la solución se le añadió HOBt (48 mg, 0,353 mmol), trietilamina (205 ml, 1,469 mmol) y carbodiimida soluble en agua (79 mg, 0,411 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción fue diluida con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (20 ml) se añadió. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida como un sólido blanco, 95 mg, 68% de rendimiento.

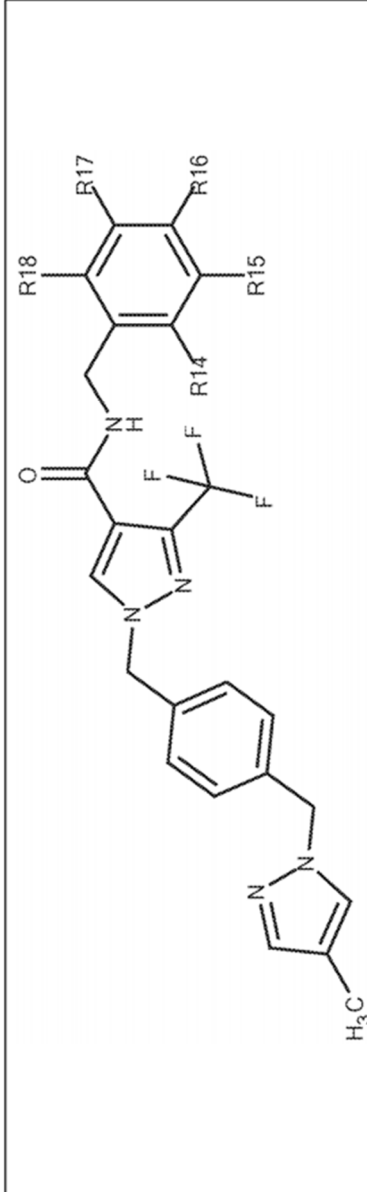
[MH]<sup>+</sup> = 478,0

55

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ: 1,90-1,94 (4H, m), 3,31-3,37 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,26 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,85-6,90 (1H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,36 (1H, d, J = 0,6Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,8Hz)

60

Tabla 1



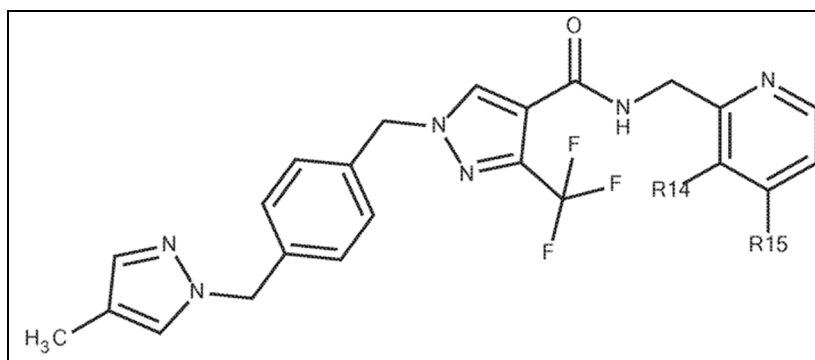
Nº de ejemplo	R14	R15	R16	R17	18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
4	F	OMe	H	H	H	501.5	501.8
5	H	OMe	H	H	H	483.5	484.1
6	H	OEt	H	H	H	497.5	497.6
7	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	537.5	537.8
8	H	H	Me	H	H	467.5	468.1
9	H	OMe	H	H	F	501.5	501.9
10	OMe	H	OMe	H	H	513.5	513.8
11	F	H	OMe	H	F	519.5	520.0
12	CF <sub>3</sub>	H	OMe	H	H	551.5	551.8
13	F	H	H	H	F	489.4	490.0
14	F	H	H	H	Cl	505.9	506.0
15	F	H	H	H	CF <sub>3</sub>	539.4	540.0
16	F	H	Cl	H	F	523.9	523.9
17	F	H	Cl	H	H	505.9	506.0
18	F	Cl	H	H	F	523.9	523.9



(continúa)

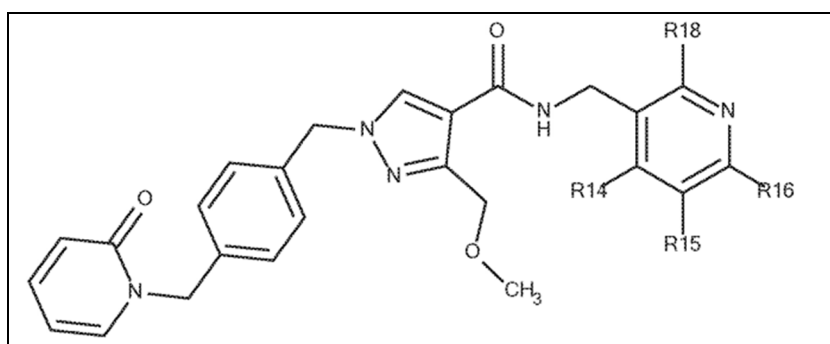
Nº de ejemplo	R14	R15	R16	R17	18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
19	F	Cl	H	H	H	505.9	505.9
20	F	H	H	Cl	H	505.9	505.8
21	F	Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	573.9	573.8
22	Cl	H	H	H	Cl	522.4	593.9
23	H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	555.9	555.8
24	Me	H	Me	H	H	481.5	481.9
25	Me	H	H	H	Me	481.5	481.9
26	Me	H	Me	H	Me	495.5	496.1
27	Me	F	H	H	H	485.5	485.9
28	F	H	Me	H	H	485.5	486.1

Tabla 2



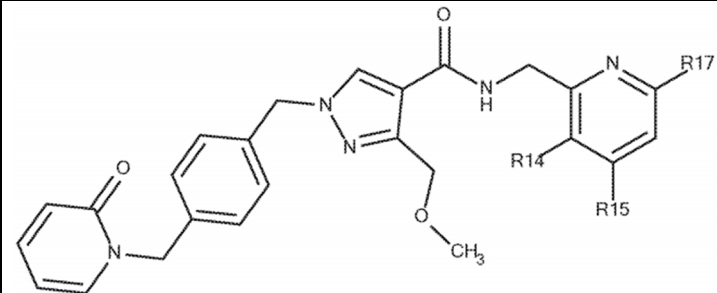
Numero de ejemplo	R14	R15	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
29	F	H	472,4	472,9
30	H	Cl	488,9	488,9

Tabla 3



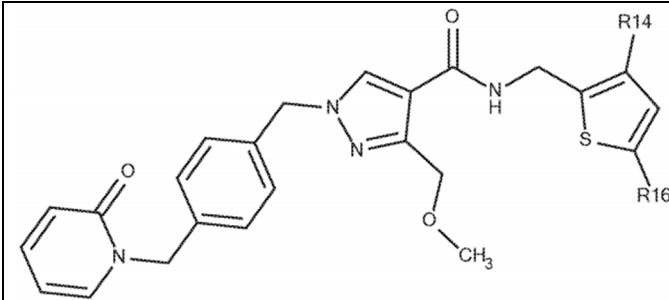
Numero de ejemplo	R14	R15	R16	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
31	CF <sub>3</sub>	H	H	H	511,5	512,0
32	H	H	Me	H	457,5	458,3
33	F	OMe	H	H	491,5	
34	NHCOMe	H	H	H	500,5	
35	F	H	H	CF <sub>3</sub>	529,5	
36	H	H	H	CF <sub>3</sub>	511,5	512,3
37	CF <sub>3</sub>	H	H	H	511,5	512,0
38	F	H	H	H	461,5	
39	H	H	Me	H	457,5	458,3

Tabla 4



Numero de ejemplo	R14	R15	R17	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
40	H	H	OMe	473,5	474,0
41	F	OMe	H	491,5	492,0
42	F	H	OMe	491,5	492,3

Tabla 5



Numero de ejemplo	R14	R16	Base libre MW
43	Cl	H	483,0
44	Cl	Me	497,0

Tabla 6

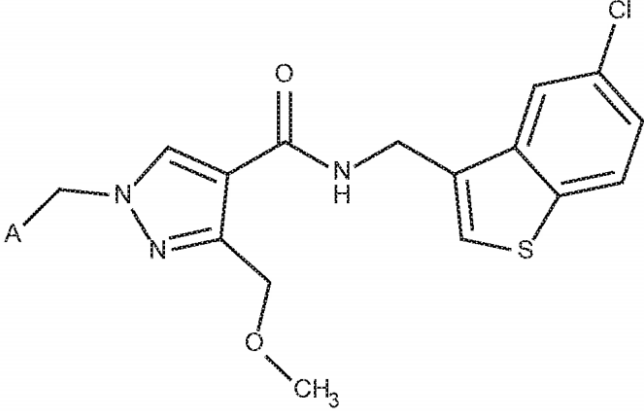
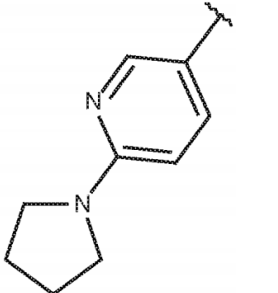
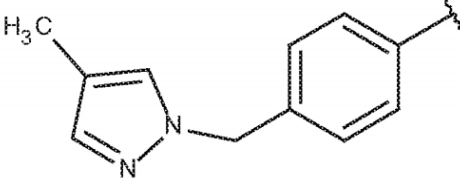




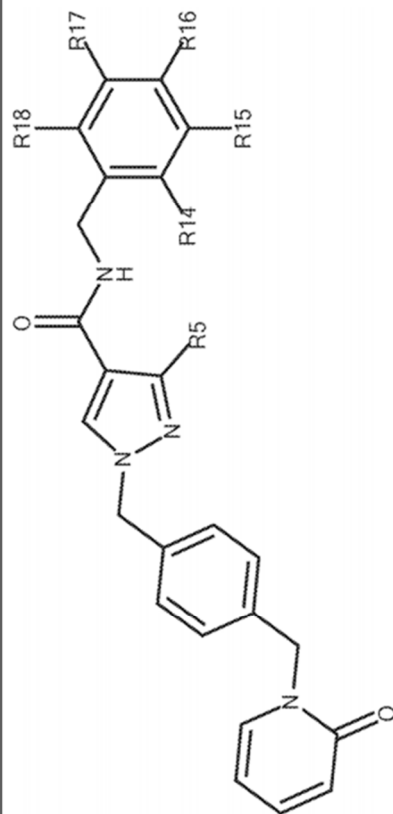
Numero de ejemplo	A	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
45		533,0	533,0
46		496,0	495,9
47		520,0	520,0

Tabla 7

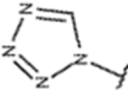
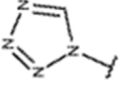
Nº de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
48		CONH <sub>2</sub>	H	H	H	H	481.5	482.0
49		H	CONH <sub>2</sub>	H	H	H	481.5	481.6
50		H	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	481.5	481.7
51	CF <sub>3</sub>	F	H	H	H	CF <sub>3</sub>	552.4	552.9
52		F	OMe	H	H	H	486.5	486.8



(continúa)

Nº de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
53	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	H	490.5	491.0
54	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	OMe	520.6	521.2
55	NHMe	F	OMe	H	H	H	475.5	
56	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	OMe	H	H	H	489.5	
57	NHCH(Me) <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	H	503.6	
58	NH <sub>2</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	497.5	497.6
59	NMe <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	H	489.5	490.2
60	NH <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	F	479.5	
61	NHMe	F	OMe	H	H	F	493.5	
62	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	H	H	H	460.5	461.2
63	CH <sub>2</sub> OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	510.5	511.3
64	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	H	OMe	H	490.5	491.3
65	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	Me	H	H	474.5	475.3
66	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	F	508.5	509.0
67	CH <sub>2</sub> OMe	H	Cl	H	OMe	H	507.0	507.0
68	CH <sub>2</sub> OMe	CHF <sub>2</sub>	H	H	H	H	492.5	493.0
69	CH <sub>2</sub> OMe	CHF <sub>2</sub>	OMe	H	H	H	522.5	523.0
70	NH <sub>2</sub>	F	H	H	H	CF <sub>3</sub>	499.5	500.0
71	NHCOMe	F	OMe	H	H	H	503.5	504.0
72	NMeCOMe	F	OMe	H	H	H	517.6	518.0
73	CH <sub>2</sub> OMe	F	Cl	H	H	F	512.9	513.2
74	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	Me	H	H	504.6	
75	CH <sub>2</sub> OMe	CN	H	H	OMe	H	497.5	
76	CH <sub>2</sub> OMe	CN	H	H	Cl	H	502.0	502.2
77	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	CN	515.5	516.3

(continúa)

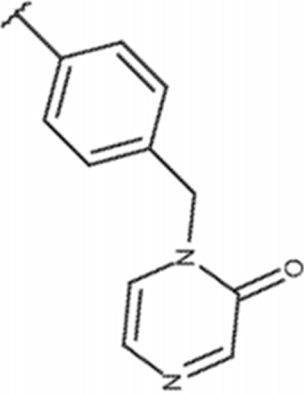
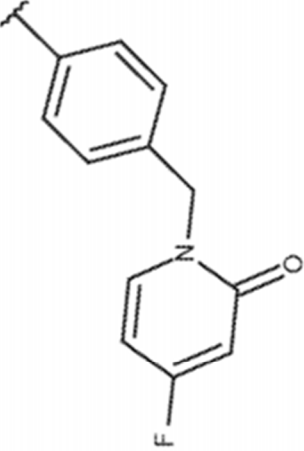
Nº de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
78	CH <sub>2</sub> OMe	CF <sub>3</sub>	OMe	H	H	H	540.5	541.1
79	CH <sub>2</sub> OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	H	540.5	541.1
80	CH <sub>2</sub> OMe	CHF <sub>2</sub>	H	H	H	F	510.5	511.2
81	CH <sub>2</sub> OMe	CHF <sub>2</sub>	H	H	OMe	H	522.5	523.1
82	CH <sub>2</sub> OMe	CHF <sub>2</sub>	H	H	OMe	F	540.5	
83	CH <sub>2</sub> OMe	CHF <sub>2</sub>	OMe	H	H	F	540.5	541.2
84	CH <sub>2</sub> OMe	Cl	H	H	OMe	H	507.0	
85	CH <sub>2</sub> OMe	CONH <sub>2</sub>	H	H	H	F	503.5	504.3
86	CH <sub>2</sub> OMe	CONH <sub>2</sub>	H	H	OMe	H	515.6	516.3
87	CH <sub>2</sub> OMe	COOH	H	H	H	H	486.5	487.1
88	CH <sub>2</sub> OMe		H	H	H	F	528.5	
89	CH <sub>2</sub> OMe	H		H	H	F	528.5	
90	CH <sub>2</sub> OMe	F	OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	526.5	527.2
91	CH <sub>2</sub> OMe	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	H	508.5	509.2
92	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	H	H	OCHF <sub>2</sub>	526.5	527.3
93	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	Me	H	CHF <sub>2</sub>	524.5	
94	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	H	F	H	478.5	479.0
95	CH <sub>2</sub> OMe	H	OMe	H	F	H	490.5	491.3
96	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	F	H	508.5	509.0
97	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	H	H	Me	474.5	475.0

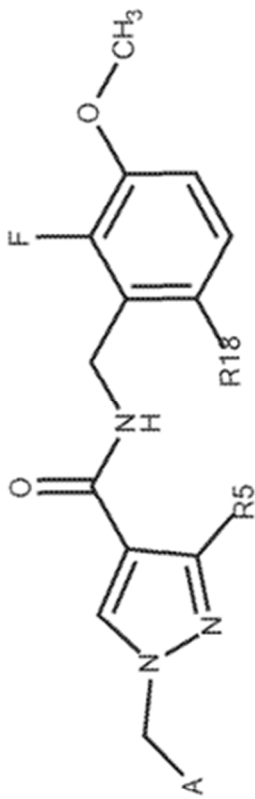
(continúa)

Nº de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
98	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	Cl	H	525.0	
99	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	Cl	525.0	525.0
100	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	CF <sub>3</sub>	558.5	
101	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	Me	H	CF <sub>3</sub>	542.5	
102	CH <sub>2</sub> OMe	F	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	562.9	
103	CN	F	OMe	H	H	H	471.5	
129	CH <sub>2</sub> OMe	F	OH	H	H	H	476.5	477.0
130	NH <sub>2</sub>	F	OH	H	H	H	447.5	447.9
131	CH <sub>2</sub> OMe	COOMe	H	H	H	H	500.6	501.1
132	CH <sub>2</sub> OMe	F	CH <sub>2</sub> Me	H	H	H	488.6	489.3
133	CH <sub>2</sub> OMe	H	OMe	H	H	H	472.5	473.1

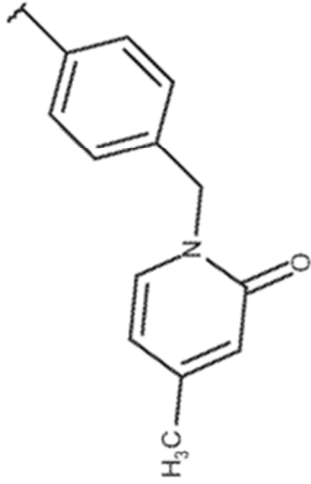
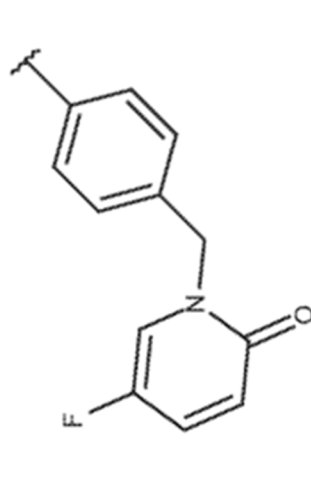
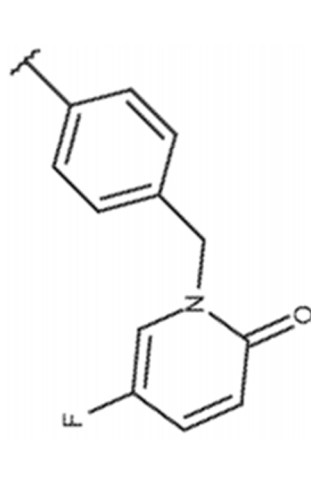


Tabla 8

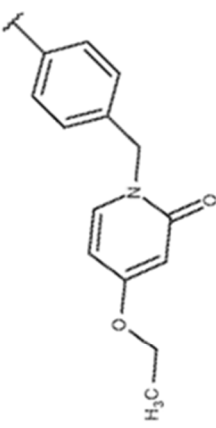
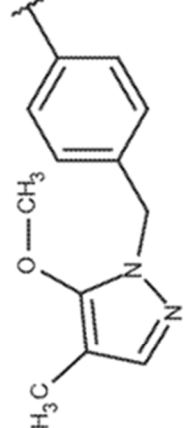
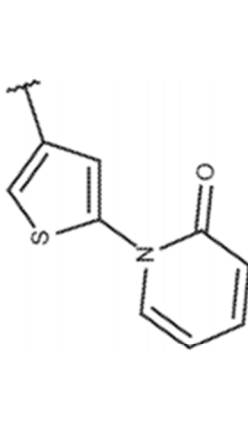
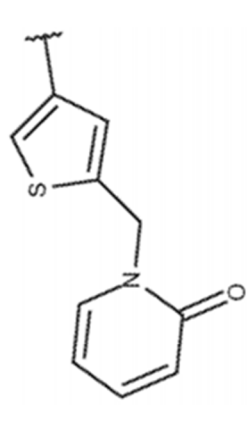
Nº de ejemplo	A	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
104		CH <sub>2</sub> OMe	H	491.5	492.0
105		CH <sub>2</sub> OMe	F	526.5	



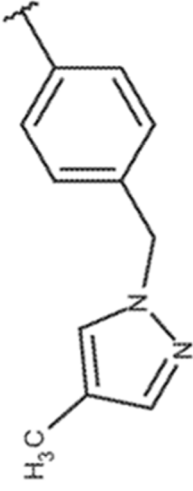
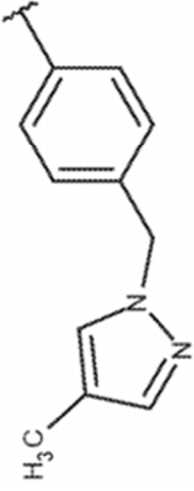
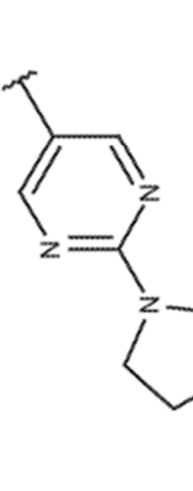
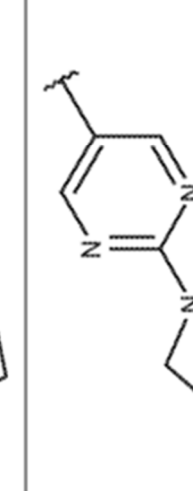
(continúa)

Nº de ejemplo	A	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
106		CH <sub>2</sub> OMe	F	522.5	523.0
107		CH <sub>2</sub> OMe	H	508.5	
108		CH <sub>2</sub> OMe	F	526.5	527.0

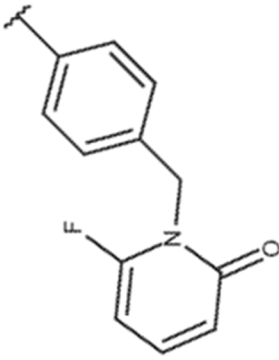
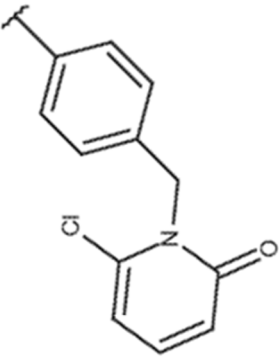
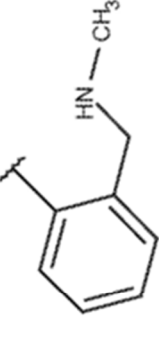
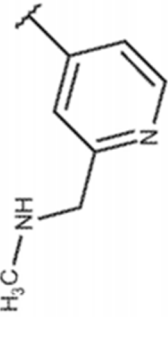
(continúa)

Nº de ejemplo	A	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
109		CH <sub>2</sub> OMe	F	552.6	553.0
110		CH <sub>2</sub> OMe	H	507.6	
111		CH <sub>2</sub> OMe	H	482.5	
112		CH <sub>2</sub> OMe	H	496.6	

(continúa)

Nº de ejemplo	A	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
113		NH <sub>2</sub>	H	448.5	
134		CH <sub>2</sub> OMe	CN	502.5	
135		CH <sub>2</sub> OMe	CN	479.5	
136		CF <sub>3</sub>	CN	503.5	

(continúa)

Nº de ejemplo	A	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
114		CH <sub>2</sub> OMe	H	508.5	
115		CH <sub>2</sub> OMe	H	525.0	
116		CH <sub>2</sub> OMe	F	444.5	
117		CH <sub>2</sub> OMe	H	431.4	

(continúa)

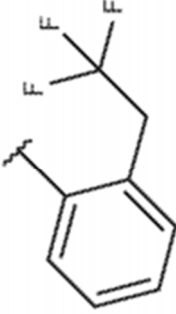
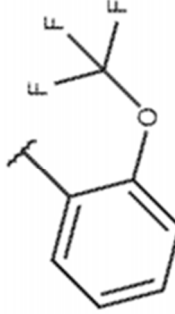
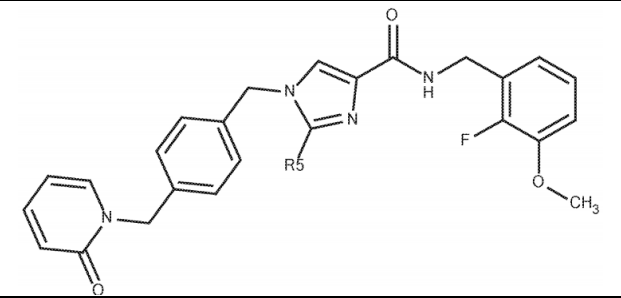
Nº de ejemplo	A	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
118		CH <sub>2</sub> OMe	H	465.4	
119		CH <sub>2</sub> OMe	H	467.4	

Tabla 9




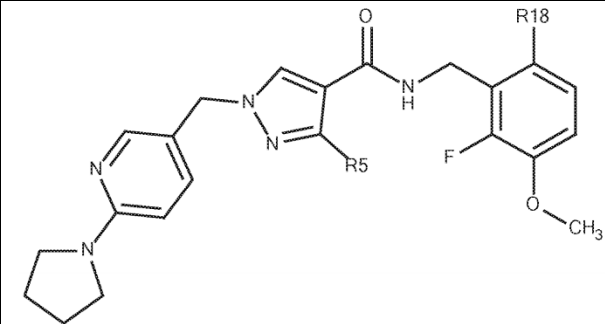
Numero de ejemplo	R5	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
121	Me	460,5	461,0
122	NH <sub>2</sub>	461,5	
123		486,5	
124	CF <sub>3</sub>	514,5	515,0
125	CH <sub>2</sub> OMe	490,5	

Tabla 10



Numero de ejemplo	R <sup>5</sup>	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
126	CF <sub>3</sub>	H	477,5	478,0
127	NH <sub>2</sub>	H	424,5	
128	CH <sub>2</sub> OMe	H	453,5	
137	CH <sub>2</sub> OMe	CN	478,5	
138	CF <sub>3</sub>	CN	502,5	

Tabla 11

Nº de ejemplo	T	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
139	Me	519.0	519.1
140	H	505.0	505.1

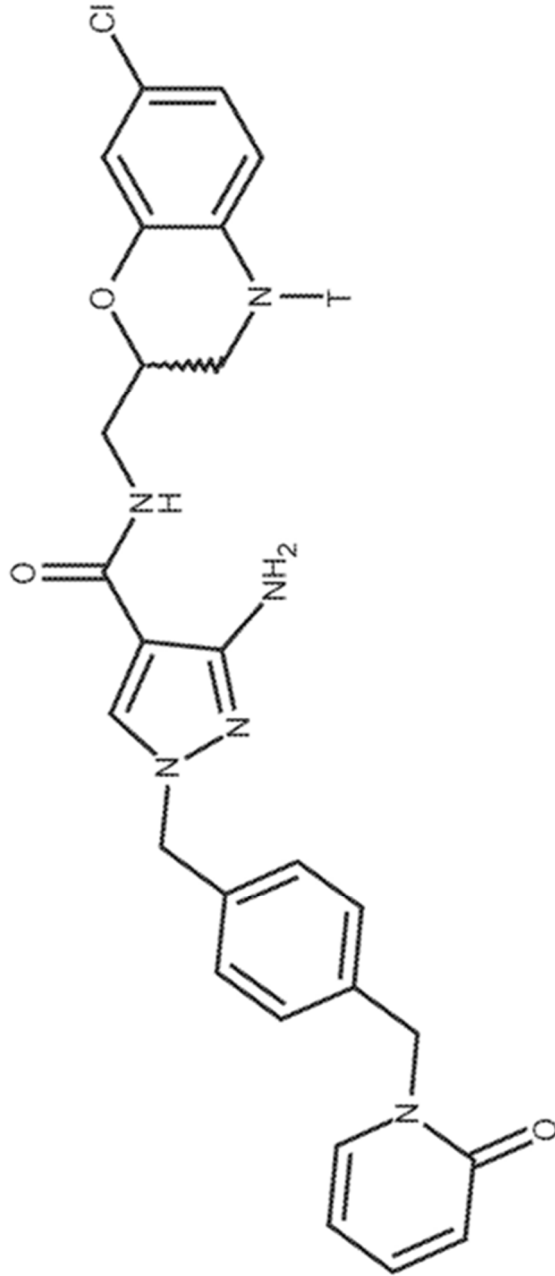




Tabla 12: Nombres compuestos

Número de ejemplo	Nombre
4	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
5	N-[(3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
6	N-[(3-etoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
7	1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
8	N-[(4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
9	N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
10	N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
11	N-[(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
12	N-[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
13	N-[(2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
14	N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
15	N-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
16	N-[(4-Cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
17	N-[(4-Cloro-2-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
18	N-[(3-Cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
19	N-[(3-Cloro-2-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
20	N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
21	N-[[3-Cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
22	N-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
23	N-[[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
24	N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
25	N-[(2,6-dimetilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
26	1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)-N-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazol-4-carboxamida
27	N-[(3-fluoro-2-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
28	N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
29	N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
30	N-[(4-Cloropiridin-2-il)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida

(continúa)

Nº de ejemplo	Nombre
31	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
32	3-(metoximetil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
33	N-[(4-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
34	N-[(4-acetamidopiridin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
35	N-{{4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
36	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{{2-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
37	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
38	N-[(4-fluoropiridin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
39	3-(metoximetil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
40	3-(metoximetil)-N-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
41	N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
42	N-[(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
43	N-[(3-Clorotiofen-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
44	N-[(3-Cloro-5-metiltiofen-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
45	N-[(5-cloro-1-Benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
46	N-[(5-cloro-1-Benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]pirazol-4-carboxamida
47	N-[(5-cloro-1-Benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
48	N-[(2-carbamoilfenil)metil]-3-Ciclopropil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
49	N-[(3-Carbamoilfenil)metil]-3-Ciclopropil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
50	N-[(4-Carbamoilfenil)metil]-3-Ciclopropil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
51	N-{{2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
52	3-Ciclopropil-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
53	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
54	N-[(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
55	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
56	3-(etilamino)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
57	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(isopropilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

Número de ejemplo	Nombre
58	3-amino-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-({4-(trifluorometoxi)fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
59	3-(dimetilamino)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
60	3-amino-N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
61	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
62	N-[(2-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
63	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-({2-(trifluorometil)fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
64	N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
65	N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
66	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
67	N-[(3-Cloro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
68	N-[(2-(difluorometil)fenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
69	N-[(2-(difluorometil)-3-metoxifenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
70	3-amino-N-[(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
71	3-acetamido-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
72	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(N-metilacetamido)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
73	N-[(3-Cloro-2,6-difluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
74	N-[(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
75	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
76	N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
77	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
78	N-[(3-metoxi-2-(trifluorometil)fenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
79	N-[(5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
80	N-[(2-(difluorometil)-6-fluorofenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
81	N-[(2-(difluorometil)-5-metoxifenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
82	N-[(6-(difluorometil)-2-fluoro-3-metoxifenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
83	N-[(2-(difluorometil)-6-fluoro-3-metoxifenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
84	N-[(2-cloro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
85	N-[(2-carbamoil-6-fluorofenil}metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

(continúa)

Número de ejemplo	Nombre
86	N-[(2-carbamoil-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
87	2-({[3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-il]formamido}metil)ácido benzoico
88	N-[[2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
89	N-[[2-fluoro-5-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
90	N-[[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
91	N-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
92	N-[[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
93	N-[[2-(difluorometil)-6-fluoro-4-metilfenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
94	N-[(2,5-difluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
95	N-[(3-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
96	N-[(2,5-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
97	N-[(2-fluoro-6-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
98	N-[(5-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
99	N-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
100	N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
101	N-[[2-fluoro-4-metil-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
102	N-[[4-Cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
103	3-Ciano-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
129	N-[(2-fluoro-3-hidroxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
130	3-amino-N-[(2-fluoro-3-hidroxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
131	2-({[3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-il]formamido}metil)benzoato
132	N-[(3-etil-2-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
133	3-(metoximetil)-N-[(3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
104	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopirazin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
105	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
106	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
107	1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida

(continúa)

Número de ejemplo	Nombre
108	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
109	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-etoxi-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
110	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-metoxi-4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
111	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-{{5-(2-oxopiridin-1-il)tiofen-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
112	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-{{5-[(2-oxopiridin-1-il)metil] tiofen-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
113	3-amino-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
134	3-metoximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida
135	3-metoximetil-1-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida
136	1-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida
114	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-fluoro-6-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
115	1-({4-[(2-cloro-6-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
116	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({2-[(metilamino)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
117	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-{{2-(metilamino)piridin-4-il}metil}pirazol-4-carboxamida
118	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-{{2-(2,2-trifluoroetil)fenil}metil}pirazol-4-carboxamida
119	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-{{2-(trifluorometoxi)fenil}metil}pirazol-4-carboxamida
121	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
122	2-amino-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
123	2-ciclopropil-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({14-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
124	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluorometil)imidazol-4-carboxamida
125	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-2-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
126	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}metil}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
127	3-amino-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
128	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamida
137	3-metoximetil-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida
138	1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida
139	3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-Benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
140	3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-Benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

Tabla 13: Datos de RMN de ejemplos (solvente d6 DMSO)

Nº de ejemplo	Cambio químico
4	1,98 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,86-6,90 (1H, m), 7,04 -7,10 (2H, m), 7,19-7,29 (5H, m), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,74 (1H, t, $J = 5,7\text{Hz}$ )
5	1,87 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,35 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,80-6,86 (3H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$ ), 7,23-7,29 (4H, m), 7,53 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,75 (1H, br. S)
6	1,30 (3H, t, $J = 6,9\text{Hz}$ ), 1,98 (3H, s), 3,99 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$ ), 4,34 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 7,19-7,27 (6H, m), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,75 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$ )
7	1,98 (3H, s), 4,42 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19-7,33 (8H, m), 7,46 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$ ), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,86 (1H, t, $J = 5,9\text{Hz}$ )
8	1,98 (3H, s), 2,27 (3H, s), 4,32 (2H, d, $J = 5,8\text{ Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,11-7,23 (9H, m), 7,54 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,75 (1H, t, $J = 5,9\text{ Hz}$ )
9	1,98 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,37 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,84-6,87 (2H, m), 7,09 -7,13 (1H, m), 7,21-7,29 (5H, m), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,77 (1H, t, $J = 5,7\text{Hz}$ )
10	1,98 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,25 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,47 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$ ), 6,54 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$ ), 7,09 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$ ), 7,20 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$ ), 7,24 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$ ), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 0,6$ ), 8,51 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$ )
11	1,98 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,33 (2H, d, $J = 5,0\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,74 (2H, d, $J = 9,7\text{Hz}$ ), 7,19 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$ ), 7,24 (2H, d, $J = 3,7\text{Hz}$ ), 7,26 (1H, s), 7,54 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,55 (1H, t, $J = 5,0\text{Hz}$ )
12	1,98 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,47 (2H, d, $J = 5,2\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,42 (2H, s), 7,20-7,24 (5H, m), 7,29 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$ ), 7,44 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$ ), 7,54 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,78 (1H, t, $J = 4,8\text{Hz}$ )
13	1,98 (3H, s), 4,42 (2H, d, $J = 5,1\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,06-7,09 (2H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,65 (1H, t, $J = 5,1\text{Hz}$ )
14	1,98 (3H, s), 4,49-4,50 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,18 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$ ), 7,23-7,27 (4H, m), 7,34-7,43 (2H, m), 7,54 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,55 (1H, t, $J = 4,8\text{Hz}$ )
15	1,98 (3H, s), 4,52 (2H, d, $J = 3,9\text{Hz}$ ), 5,21 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,18 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$ ), 7,23-7,25 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,58-7,63 (3H, m), 8,35 (1H, s), 8,51 (1H, t, $J = 4,3\text{Hz}$ )
16	1,98 (3H, s), 4,38 (2H, d, $J = 5,1\text{Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,18 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,24 (2H, d, $J = 4,5\text{Hz}$ ), 7,27 (1H, s), 7,38 (2H, d, $J = 7,4\text{Hz}$ ), 7,54 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,67 (1H, t, $J = 5,1\text{Hz}$ )
17	1,98 (3H, s), 4,38 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,26-7,29 (3H, m), 7,37 (1H, t, $J = 8,2\text{Hz}$ ), 7,43 (1H, dd, $J = 10,0, 2,0\text{Hz}$ ), 7,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,82 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$ )
18	1,98 (3H, s), 4,44 (2H, d, $J = 5,2\text{ Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,18-7,27 (6H, m), 7,53 (1H, s), 7,58 -7,62 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,71 (1H, t, $J = 5,2\text{Hz}$ )
19	1,98 (3H, s), 4,44 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19-7,23 (4H, m), 7,27-7,32 (3H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,82 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$ )
20	1,98 (3H, s), 4,39 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19-7,30 (6H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,54 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,80 (1H, t, $J = 5,7\text{Hz}$ )
21	1,98 (3H, s), 4,56 (2H, d, $J = 3,7\text{ Hz}$ ), 5,21 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$ ), 7,24 (2H, d, $J = 2,8\text{Hz}$ ), 7,26 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$ ), 7,82 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$ ), 8,35 (1H, s), 8,54 (1H, t, $J = 4,2\text{Hz}$ )
22	1,98 (3H, s), 4,61 (2H, d, $J = 4,4\text{Hz}$ ), 5,21 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,18 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$ ), 7,22-7,26 (3H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,49-7,53 (3H, m), 8,38 (1H, s), 8,45 (1H, t, $J = 4,3\text{Hz}$ )
23	1,98 (3H, s), 4,54 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$ ), 5,23 (2H, s), 5,44 (2H, s), 7,20-7,24 (3H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$ ), 7,53 (2H, d, $J = 5,5\text{ Hz}$ ), 7,57 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$ ), 7,77 (1H, d, $J = 8,4\text{ Hz}$ ), 8,49 (1H, s), 8,90 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$ )
24	1,98 (3H, s), 2,24 (6H, s), 4,31 (2H, d, $J = 5,6\text{ Hz}$ ), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 7,7\text{ Hz}$ ), 6,98 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$ ), 7,18-7,29 (5H, m), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,60 (1H, t, $J = 5,6\text{ Hz}$ )
25	1,97 (3H, s), 2,31 (6H, s), 4,38 (2H, d, $J = 4,7\text{ Hz}$ ), 5,21 (2H, s), 5,36 (2H, s), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,23 (2H, d, $J = 3,5\text{ Hz}$ ), 7,25 (1H, s), 7,53 (1H, s), 8,26 (1H, t, $J = 5,0\text{ Hz}$ ), 8,38 (1H, s)

ES 2 858 082 T3

(continúa)

Nº de ejemplo	Cambio químico
26	1,97 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,26 (6H, s), 4,34 (2H, d, J = 4,8Hz), 5,21 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,23-7,25 (3H, m), 7,53 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 4,7Hz), 8,38 (1H, s)
27	1,98 (3H, s), 2,19 (3H, d, J = 1,7Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m), 7,16-7,29 (6H, m), 7,53 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,68 (1H, t, J = 5,2Hz)
28	1,98 (3H, s), 2,29 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,23 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,19-7,22 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,75 (1H, t, J = 5,7 Hz)
29	1,99 (3H, s), 4,55 (2H, dd, J = 5,5, 1,4Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19-7,24 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,38-7,43 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,67-7,72 (1H, m), 8,36-8,38 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,76 (1H, m), t, J = 4,2Hz)
30	1,99 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,24 (2H, s), 5,43 (2H, s), 7,20-7,25 (3H, m), 7,30-7,31 (2H, m), 7,49-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, s), 8,52 (2H, d, J = 5,8Hz), 8,97 (1H, d, J = 5,9Hz)
31	3,20 (3H, m), 4,53 (2H, d, J = 2,9Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,2Hz), 5,06 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19-6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,18-7,34 (4H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 7,76 (2H, t, J = 6,4Hz), 8,24-8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,74-8,86 (2H, m)
32	2,73 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,46 - 4,58 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,20 - 6,27 (1H, m), 6,40 (1H, s) d, J = 9,1Hz), 7,20 - 7,32 (4H, m), 7,42 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,8Hz), 7,78 (1H, dd, J = 1,5, 6,8Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,30 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,3Hz), 8,64 - 8,76 (2H, m)
36	3,21 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,58 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,20-7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,9, 4,7Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,28 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 5,8Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz)
37	3,20 (3H, m), 4,53 (2H, d, J = 2,9Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,2Hz), 5,06 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19-6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,18-7,34 (4H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 7,76 (2H, t, J = 6,4Hz), 8,24-8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,74-8,86 (2H, m)
39	2,73 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,46 - 4,58 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,20 - 6,27 (1H, m), 6,40 (1H, s) d, J = 9,1Hz), 7,20 - 7,32 (4H, m), 7,42 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,8Hz), 7,78 (1H, dd, J = 1,5, 6,8Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,30 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,3Hz), 8,64 - 8,76 (2H, m)
40	3,21 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,55 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,6Hz), 6,40 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1Hz), 6,67 (1H, dd, J = 0,8, 8,2Hz), 6,88 (1H, dd, J = 0,8, 7,3Hz), 7,22-7,29 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,3, 8,2Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,8, 2,1, 6,8Hz), 8,28 (1H, s), 8,42 (1H, t, J = 5,8Hz)
41	3,25 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,46-4,57 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2 Hz), 7,17-7,28 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,21-8,29 (2H, m), 8,42 (1H, t, J = 5,4 Hz)
42	3,21 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,49 (2H, dd, J = 2,0, 5,5Hz), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,23 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,38 - 6,43 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 3,0, 8,9Hz), 7,20 - 7,25 (2H, m), 7,25 - 7,30 (2H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,65 (1H, t, J = 8,9Hz), 7,76 (1H, dd, J = 1,5, 6,8Hz), 8,26 (1H, s), 8,31 (1H, t, J = 5,5Hz)
45	3,17 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,06 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 6,8, 1,3Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,8Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,22 (1H, s), 8,36-8,43 (1H, m)
46	1,91-1,93 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,31-3,36 (4H, m), 4,54 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,12 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 7,68 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,01 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 5,2Hz)
47	1,98 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,20 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,17 (2H, s), d, J = 8,2Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,22 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,52 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,22 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,7Hz)
48	0,72-0,75 (2H, m), 0,80-0,84 (2H, m), 2,50-2,55 (1H, m), 4,52 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,06 (2H, s), 5,19 (2H, m) s), 6,21-6,25 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27- 7,30 (1H, m), 7,35-7,49 (4H, m), 7,77 (1H, dd, J = 1,9, 6,8Hz), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,31 (1H, t, J = 6,0Hz)

ES 2 858 082 T3

(continúa)

Nº de ejemplo	Cambio químico
49	0,72-0,76 (2H, m), 0,79-0,84 (2H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,06 (2H, s), 5,19 (2H, m) s), 6,20-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,38- 7,44 (4H, m), 7,72 - 7,77 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,9Hz)
50	0,73-0,76 (2H, m), 0,79-0,84 (2H, m), 2,57-2,62 (1H, m), 4,41 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,07 (2H, s), 5,19 (2H, m) s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,27- 7,35 (4H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,9, 6,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,91 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 6,0Hz)
51	4,52 (2H, d, J = 3,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,20-6,24 (1H, m), 6,38 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,26 (4H, s), 7,39-7,45 (1H, m), 7,63 (3H, t, J = 2,0Hz), 7,76 (1H, dd J = 4,8, 1,9Hz), 8,35 (1H, s), 8,51 (1H, t, J = 4,5Hz)
52	0,72-0,75 (2H, m), 0,79-0,82 (2H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,06 (2H, m) s), 5,18 (2H, s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 8,9Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, q, J = 5,1Hz), 8,12 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,9Hz)
53	3,2 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,52 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,8Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 7,05-7,10 (2H, m), 7,22-7,27 (4H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,9Hz), 8,24 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,7Hz)
54	3,16 (3H, s), 3,77 (6H, d, J = 1,8Hz), 4,39 (2H, dd, J = 1,6, 5,2Hz), 4,45 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,36-6,40 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J = 1,7, 9,1 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,17-7,27 (4H, m); 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2,1, 6,8Hz), 7,95 (1H, t, J = 5,1Hz), 8,21 (1H, s)
58	4,36 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,38-7,43 (3H, m), 7,76 (1H, m) dd, J = 2,0, 6,8Hz), 7,97 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,9Hz)
59	2,72 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,07 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,21-6,25 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,86-6,89 (1H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,21-7,25 (4H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,9, 1,6Hz), 8,07 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8Hz)
62	3,20 (3H, s), 4,42 (2H, J = 5,7Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,13-7,38 (8H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8Hz)
63	3,20 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,22-7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,5, 2,1Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,29 (1H, s), 8,43 (1H, t, J = 5,8Hz)
64	3,20 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,7Hz), 4,52 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,80-6,81 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J = 9,6, 8,9Hz), 7,20-7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 9,2, 6,6, 2,1Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,25 (1H, s), 8,33 (1H, t, J = 5,7Hz)
65	2,28 (3H, s), 3,20 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,7Hz), 4,52 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,93-7,04 (2H, m), 7,18-7,30 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 9,2, 6,6, 2,1Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,24 (1H, s), 8,30 (1H, t, J = 5,7Hz),
66	3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3Hz), 4,49 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1Hz), 7,02 (1H, dt, J = 1,9, 9,2Hz), 7,12 (1H, dt, J = 5,3, 9,3Hz), 7,18-7,27 (4H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,21 (1H, s), 8,24 (1H, t, J = 5,3Hz)
67	3,21 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7Hz), 6,40 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2Hz), 6,82 (1H, dd, J = 1,4, 2,4Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 7,21-7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,9Hz)
68	3,18 (3H, d, J = 0,7Hz), 4,53 (4H, d, J = 8,8Hz), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, tt, J = 1,0, 6,7Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,13-7,45 (8H, m), 7,51 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,0, 6,8Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,9Hz)
69	3,19 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,1Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,14 -7,48 (7H, m), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,9Hz)



ES 2 858 082 T3

(continúa)

Nº de ejemplo	Cambio químico
70	4,14 (2H, d, J = 6,2Hz), 4,55 (2H, br.s), 5,04 (2H, s), 6,20 (1H, td, J = 6,7, 1,3Hz), 6,38 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 3,8Hz), 7,60 (3H, br.s), 7,74 (2H, dd, J = 6,7, 1,9Hz), 8,40 (1H, br.s), 12,01 -12,19 (1H, m)
71	1,98 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,8Hz), 5,04 (2H, s), 5,59 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, dd, J = 9,1, 0,5Hz), 6,79-6,83 (1H, m), 7,03-7,05 (2H, m), 7,08-7,10 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,39-7,43 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 6,7, 1,9Hz), 9,13 (1H, t, J = 5,9Hz) 10,53 (1H, s)
72	1,93 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 4,8Hz), 5,05 (2H, s), 5,64 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,3Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,79-6,81 (1H, m), 6,87 (1H, br.s), 7,03-7,06 (2H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,18-7,21 (2H, m), 7,39-7,44 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,9Hz), 9,08 (1H, br.s)
73	3,22 (3H, s), 4,46 (2H, d, J = 5,3Hz), 4,51 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,15 - 7,29 (5H, m), 7,38 - 7,46 (1H, m), 7,54 - 7,64 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,5, 6,8Hz), 8,20 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,4Hz)
76	3,22 (3H, s), 4,54 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,40 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1Hz), 7,20-7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2Hz), 7,52-7,59 (2H, m), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 7,84-7,91 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,58 (1H, t, J = 5,7Hz)
77	3,21 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,47-4,55 (4H, m), 5,06 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,17-7,31 (5H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 1,5Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,2Hz)
78	3,20 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,49-4,56 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,22-7,29 (4H, m), 7,39-7,44 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 8,1Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,8Hz)
79	3,20 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,53 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,40 (1H, dt, J = 1,0, 9,1Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,22-7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,29 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,8Hz)
80	3,16 (3H, s), 4,43-4,52 (4H, m), 5,05 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,2Hz), 7,23 (4H, q, J = 8,3Hz), 7,31-7,62 (5H, m), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, t, J = 5,4Hz)
81	3,18 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,51 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,40 (1H, dt, J = 1,2, 9,0Hz), 6,88-6,98 (2H, m), 7,03-7,33 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,51 (1H), d, J = 9,1Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,26 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 5,8Hz)
83	3,12 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,52-4,59 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,2Hz), 7,15-7,44 (8H, m), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,08 (1H, t, J = 4,9Hz), 8,22 (1H, s)
85	3,17 (3H, s), 4,44 (2H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,14-7,32 (6H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,07-8,18 (2H, m), 8,21 (1H, s)
86	3,21 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,82-6,91 (2H, m), 7,18-7,33 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,8, 2,1Hz), 7,81 (1H, br. S), 8,25 (1H, s), 8,30 (1H, t, J = 6,0Hz)
87	3,21 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dd, J = 1,3, 9,1 Hz), 7,21-7,28 (4H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,51 (1H, td, J = 1,5,7,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,1, 6,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,08 (1H br. s)
90	3,21 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16-7,31 (7H, m), 7,24 (1H, t, J = 72Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 7,77 (1H, dd), J = 6,8, 2,1Hz), 8,26 (1H, s), 8,45 (1H, t, J = 5,8Hz)
91	3,20 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,20 (1H, t, J = 72Hz), 7,21- 7,29 (4H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, t, J = 5,9Hz)

ES 2 858 082 T3

(continúa)

Nº de ejemplo	Cambio químico
92	3,18 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3Hz), 4,47 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,6, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,5Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,36-7,47 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,11 (1H, t, J = 5,1Hz), 8,20 (1H, s)
94	3,21 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,1Hz), 7,15 (2H, dd, J = 4,9, 8,4Hz), 7,20-7,30 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,8Hz)
95	3,21 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,55 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19-6,27 (1H, m), 6,40 (1H, dd, J = 0,6, 9,2Hz), 6,65-6,75 (3H, m), 7,22-7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,0Hz), 7,73-7,81 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,9Hz)
96	3,21 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,68 (1H, ddd, J = 9,0, 4,9, 3,1Hz), 7,02 (1H, ddd, J = 10,1, 6,8, 3,1Hz), 7,19-7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,8 Hz)
97	2,37 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,42 (2H, dd, J = 1,7, 5,1Hz), 4,48 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dt, J = 0,9, 9,2Hz), 7,02 (2H, dd, J = 8,0, 11,8Hz), 7,16-7,29 (5H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,74 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 8,04 (1H, t, J = 5,2Hz), 8,22 (1H, s)
99	3,18 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,49 (4H, d, J = 4,9Hz), 5,06 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1Hz), 7,12-7,28 (6H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,7Hz), 8,14 (1H, t, J = 5,1Hz), 8,21 (1H, s)
129	3,20 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,6Hz), 4,52 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 6,6, 1,2Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,73 (1H, dt, J = 6,4, 1,4Hz), 6,83 (1H, dt, J = 8,2, 1,7Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,38-7,43 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,7 Hz), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, t, J = 5,1Hz), 9,73 (1H, br. S)
130	4,35 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,03 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,36 (2H, s. S), 6,22 (1H, dt, J = 6,6, 1,2 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,70 (1H, dt, J = 7,6, 1,4Hz), 6,82 (1H, dt, J = 8,3, 1,6Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,38-7,43 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 7,0, 1,8Hz), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 5,6Hz), 9,70 (1H, br. S)
131	3,20 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,68 (2H, d, J = 5,8Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,6, 1,3, 9,1Hz), 7,22-7,28 (4H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 1,2, 7,9Hz), 7,56 (1H, dt, J = 1,5, 7,5Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 5,9Hz)
132	1,16 (3H, t, J = 7,5Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6Hz), 3,20 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,7Hz), 4,52 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,13-7,30 (6H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8Hz)
133	3,19 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,53 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,1Hz), 6,78-6,83 (1H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 7,18-7,30 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,7Hz), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, t, J = 5,9 Hz)
104	3,20 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,7Hz), 4,52 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,30-7,35 (3H, m), 7,76 (1H, dd, J = 4,3, 1,0Hz), 8,02 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,26 (1H, s), 8,36 (1H, t, J = 5,7Hz)
106	2,10 (3H, d, J = 0,6Hz), 3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3Hz), 4,49 (2H, s), 5,01 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,07 (1H, dd, J = 6,9, 1,9Hz), 6,20 (1H, s), 7,01 (1H, td, J = 9,2, 1,7Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,18-7,24 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 6,9Hz), 8,20 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,0Hz)
108	3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,50 (2H, d, J = 3,6Hz), 4,49 (2H, s), 5,00 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 10,0, 5,4Hz), 7,01 (1H, td, J = 9,2, 1,7Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 4,6, 3,4Hz), 8,21 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,2Hz)
109	2,50 (3H, t, J = 1,8Hz), 3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,43 (2H, d, J = 5,1Hz), 4,49 (2H, s), 4,98 (2H, s), 5,25 (2H, s), 5,77 (1H, d, J = 2,7Hz), 5,92 (1H, dd, J = 7,6, 2,9Hz), 7,01 (1H, td, J = 9,2, 1,7Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,18-7,23 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,20 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,1Hz)

(continúa)

Nº de ejemplo	Cambio químico
121	2,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,3Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,22 (1H, ddd, J = 6,6, 6,6, 1,4Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,81-6,85 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,5, 2,0Hz), 7,64 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 6,7, 2,0Hz), 8,31 (1H, t, J = 6,0Hz)
124	3,82 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,2Hz), 5,08 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 6,6, 1,4Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,9Hz), 6,85 (1H, dt, J = 6,6, 1,8Hz), 7,01-7,08 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,8, 6,6, 2,1Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,6, 1,7Hz), 8,09 (1H, s), 8,68 (1H, br. S)
126	1,90-1,94 (4H, m), 3,31-3,37 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,26 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,85-6,90 (1H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,36 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,8 Hz)
139	2,81 (3H, s), 2,98 (1H, dd, J = 12,0, 7,3Hz), 3,26 (1H, dd, J = 12,0, 2,6Hz), 3,35-3,45 (2H, m), 4,26-4,28 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,37 (2H, br. s), 6,22 (1H, td, J = 6,6, 1,3Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,4Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,0, 1,9Hz), 7,99 (1H, s), 8,00 (1H, t, J = 5,7Hz)
140	2,96-3,02 (1H, m), 3,29-3,34 (1H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 4,07-4,12 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,36 (2H, br. S), 5,93 (1H, br. S), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,9Hz), 6,55-6,58 (1H, m), 6,68-6,71 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,0, 2,0Hz), 7,98 (1H, t, J = 5,8Hz), 7,99 (1H, s)

**Métodos biológicos**

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la calicreína plasmática se puede determinar usando los siguientes ensayos biológicos:

**Determinación de la  $CI_{50}$  para la calicreína plasmática.**

La actividad inhibitoria de calicreína plasmática *in vitro* se determinó usando métodos estándar publicados (véase, por ejemplo Johansen et al, Int J. Tiss Reac 1986, 8, 185; Shori et al, Biochem Pharmacol, 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). La calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 25°C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y varias concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de  $CI_{50}$  para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos a partir de estos ensayos se muestran en la Tabla 14.

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para la actividad inhibitoria contra la enzima relacionada KLK1. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir KLK1 se puede determinar usando el siguiente ensayo biológico:

**Determinación de la  $CI_{50}$  para KLK1**

La actividad inhibitoria de KLK1 *in vitro* se determinó utilizando métodos estándar publicados (véase, por ejemplo, Johansen y otros, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori y otros, Biochem. Pharmacol, 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). KLK1 humano (Callbiochem) se incubó a 25°C con el sustrato fluorogénico H-DVal-Leu-Arg-AFC y varias concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de  $CI_{50}$  para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos a partir de este ensayo se muestran en la Tabla 14.

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para la actividad inhibitoria contra la enzima relacionada FXIa. La habilidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir FXIa se puede determinar usando el siguiente ensayo biológico:

**Determinación del % de inhibición para FXIa**

La actividad inhibitoria de FXIa *in vitro* se determinó utilizando métodos estándar publicados (véase, por ejemplo, Johansen y otros, *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, 8, 185; Shori y otros, *Biochem. Pharmacol.* 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025). Human FXIa (Enzyme Research Laboratories) se incubó a 25°C con el sustrato fluorogénico Z-Gly-Pro-Arg-AFC y 40 µm del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm.

5

Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14**

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> (PKaI humano) nM	CI <sub>50</sub> (KLK1 humano) nM	% de inhibición a 40 µm (FXIa humano)
1	698	>10.000	0
2	8,7	>10.000	8
3	2580	>10.000	3
4	136	>10.000	
5	364	>10.000	
6	2360	>10.000	0
7	>10.000	>10.000	
8	539	>10.000	
9	239	>10.000	
10	1270	>10.000	
11	456	>10.000	
12	746	>10.000	
13	439	>10.000	
14	514	>10.000	
15	219	>10.000	
16	263	>10.000	
17	865	>10.000	
18	373	>10.000	
19	1130	>10.000	
20	740	>10.000	
21	257	>10.000	
22	1350	>10.000	
23	1060	>10.000	
24	717	>10.000	
25	1840	>10.000	
26	1340	>10.000	
27	>10.000	>10.000	
28	280	>10.000	
29	2190	>10.000	
30	915	>10.000	
31	392	>10.000	
32	7870	>10.000	
36	4170	>10.000	0
37	392	>10.000	0
39	7870	>10.000	0
40	3700	>10.000	1
41	3,3	>40000	0
42	831	>10.000	1
45	144	>10.000	
46	2400	>10.000	
47	753	>10.000	
48	647	>10.000	2

(continúa)

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> (PKa1 humano) nM	CI <sub>50</sub> (KLK1 humano) nM	% de inhibición a 40 µM (FX1a humano)
49	5450	>10.000	0
50	1800	>10.000	
51	48,9	>40000	
52	23,3	>40000	1
53	20,2	>10.000	
54	2,1	>40000	17
58	5780	>10.000	0
59	73,4	>10.000	0
62	572	>10.000	0
63	342	>10.000	0
64	35,2	>10.000	0
65	43,3	>10.000	0
66	4,6	>10.000	4
67	393	>10.000	0
68	81,1	>10.000	6
69	16,8	>40000	0
70	26,7	>10.000	6
71	300	>10.000	0
72	6610	>10.000	1
73	120	>10.000	8
76	28,3	>40000	5
77	0,6	>40000	28
78	612	>10.000	0
79	14,7	>40000	2
80	20,4	>40000	
81	2,3	>40000	1
83	6,8	>40000	14
85	79,2	>40000	46
86	8,7	>40000	
87	>10.000	>10.000	2
90	154	>40000	2
91	523	>10.000	0
92	16,0	>10.000	4
94	780	>10.000	0
95	308	>40000	1
96	75,0	>40000	0
97	153	>10.000	0
99	6,4	>10.000	4
129	437	>40000	0
130	174	>40000	0
131	1510	>10.000	0
132	135	>40000	0
133	90,2	>10.000	1
104	691	>10.000	0
106	140	>10.000	2
108	5,5	>10.000	
109	2980	>10.000	2
121	43,9	>10.000	0
124	191	>10.000	0

(continúa)

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> (PKA1 humano) nM	CI <sub>50</sub> (K <sub>LK1</sub> humano) nM	% de inhibición a 40 µM (FX1a humano)
126	742	>10.000	10
139	64,7	>40000	33
140	10,6	>40000	9

### **Farmacocinética**

Los estudios farmacocinéticos de los compuestos de la Tabla 15 se realizaron para evaluar la farmacocinética después de una dosis oral única en ratas Sprague-Dawley macho. Dos ratas recibieron una dosis única de 5 ml/kg de una composición nominal de 2 mg/ml (10 mg/kg) del compuesto de ensayo en el vehículo. Después de la dosificación, se recogieron muestras de sangre durante un período de 24 horas. Los tiempos de muestra fueron 5, 15 y 30 minutos, luego 1,2, 4, 6, 8 y 12 horas. Tras la recogida, se centrifugaron las muestras de sangre y la fracción plasmática se analizó para determinar la concentración del compuesto de ensayo mediante LCMS. Los datos de exposición oral adquiridos de estos estudios se muestran a continuación:

**Tabla 15: Datos de exposición oral**

Nº de ejemplo	Vehículo	Dosis po (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)
2	10% DMSO/10% cremofor/80% SWFI	9,5	351	60
41	10% DMSO/10% cremofor/80% SWFI	10,5	1534	180
51	5% de cremofor/5% de etanol/90% de solución salina tamponada con fosfato	13,7	101	15
52	10% DMSO/10% cremofor/80% SWFI	17,9	1472	45
53	10% DMSO/10% cremofor/80% SWFI	8,6	1031	15
66	10% DMSO/10% cremofor/80% SWFI	11,3	2892	60
77	10% DMSO/10% cremofor/80% SWFI	5,5	397	30

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática se selecciona de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia de una cirugía posoperatoria, y en donde el compuesto de fórmula (I) es:

