

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 450**

51 Int. Cl.:
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08866203 .6**
96 Fecha de presentación: **29.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2238130**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína**

30 Prioridad:
28.12.2007 WO PCT/EP2007/064617
25.06.2008 EP 08159041

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.09.2012

73 Titular/es:
ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE

72 Inventor/es:
HORNBERGER, Wilfried;
MACK, Helmut;
KLING, Andreas;
MOELLER, Achim;
VOGG, Barbara;
DELZER, Jürgen;
BACKFISCH, Gisela y
BEYERBACH, Armin

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 387 450 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 de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de carboxamida novedosos y a su uso para la fabricación de un medicamento. Los compuestos de carboxamida son profármacos de inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes de calcio). La presente invención por consiguiente se refiere al uso de estos compuestos de carboxamida para tratar un trastorno asociado con una actividad de calpaína elevada.

Antecedentes de la invención

10 Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de cisteína proteasas y se encuentran en muchas células. La calpaína enzimática se activa mediante una concentración de calcio elevada, realizándose una distinción entre calpaína I o μ -calpaína, que se activa mediante concentraciones μ -molares de iones de calcio, y calpaína II o m-calpaína, que se activa mediante concentraciones m-molares de iones de calcio. Actualmente, también se postulan isoenzimas de calpaína adicionales (M. E. Saez *et al.*; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917 a 923; K. Suzuki *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seiler, 1995, 376 (9), págs. 523-9).

15 Las calpaínas desempeñan un papel importante en diversos procesos fisiológicos. Estos procesos incluyen la escisión de diferentes proteínas reguladoras tales como proteína cinasa C, proteínas citoesqueléticas tales como MAP 2, y espectrina y proteínas de músculo, degradación de proteínas en artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo de neuropéptidos, proteínas en mitosis y otras que se describen en M. J. Barrett *et al.*, Life Sci. 1991, 48, págs. 1659-69; K. Wang *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, págs. 412 a 419.

20 Se han medido niveles de calpaína elevados en diversos procesos fisiopatológicos, por ejemplo: isquemias del corazón (por ejemplo infarto de miocardio), el riñón o el sistema nervioso central (por ejemplo accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas de ojos, diabetes, trastornos del VIH, lesiones del sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo cerebral), enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple etc. (véase K. K. Wang, citado anteriormente). Se supone que existe una conexión entre estas enfermedades y niveles de calcio intracelular general y persistentemente elevados. Estos da como resultado que los procesos dependientes de calcio se vuelvan hiperactivados y ya no estén sujetos al control fisiológico normal. Una hiperactivación correspondiente de calpaínas también puede activar procesos patofisiológicos.

30 Por esta razón, se postuló que pueden utilizarse inhibidores de calpaína para tratar estas enfermedades. Este postulado fue confirmado por una variedad de investigaciones. Por lo tanto, Seung-Chyul Hong *et al.*, Stroke 1994, 25 (3), págs. 663 a 669, y R. T. Bartus *et al.*, Neurological Res. 1995, 17, págs. 249 a 258, han demostrado que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en afecciones o isquemias neurodegenerativas agudas, tales como las que ocurren después de un accidente cerebrovascular. K. E. Saatman *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, págs. 3428 a 3433 describen que después de traumatismos cerebrales experimentales, los inhibidores de calpaína también mejoraron la recuperación de los déficits de desempeño de la memoria y las afecciones neuromotrices. C. L. Edelstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, págs. 7662-6, descubrieron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector en riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi *et al.*, Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), págs. 40 a 48, señalaron que los inhibidores de calpaína tenían efectos favorables después de daño cardíaco, el cual fue producido por isquemia o reperfusión.

40 Se ha mostrado en los últimos años que tanto la función como el metabolismo de varias proteínas importantes implicadas en el desarrollo de enfermedad de Alzheimer son moduladas por calpaína. Varias influencias externas, tales como por ejemplo, excitotoxinas, estrés oxidativo o la acción de proteína amiloide conducen a hiperactivación de calpaína en la célula nerviosa, originando, como cascada, una desregulación de la cinasa cdk5 específica del SNC y subsecuentemente una hiperfosforilación de la denominada proteína tau. Aunque la tarea real de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos, y por lo tanto el citoesqueleto, tau fosforilada ya no tienen la capacidad de cumplir con esta función; el citoesqueleto se colapsa, se daña el transporte axonal de materia y por lo tanto se degeneran eventualmente las células nerviosas (G. Patrick *et al.*, Nature 1999, 402, págs. 615 a 622; E. A. Monaco *et al.*; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1 (1), págs. 33 a 38). La acumulación de tau fosforilada conduce adicionalmente a la formación de los llamados ovillos neurofibrilares (NFT), los cuales, junto con las placas amiloides bien conocidas, representan una característica importante de la enfermedad de Alzheimer. También se observaron cambios similares en la proteína tau, generalmente denominados tauopatías en otros trastornos (neuro)degenerativos tales como, por ejemplo, después de accidente cerebrovascular, inflamaciones cerebrales, Parkinsonismo, en hidrocéfalo con presión normal y en enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

50 Ha sido posible demostrar la implicación de calpaína en procesos neurodegenerativos en ratones transgénicos, con la ayuda de inhibidores adecuados (Higuchi *et al.*; J. Biol. Chem. 2005, 280 (15), págs. 15229 a 15237). Fue posible

con la ayuda de un inhibidor de calpaína reducir de forma marcada los signos clínicos de encefalomiелitis autoinmunitaria aguda en un modelo de ratón de esclerosis múltiple (F. Mokhtarian *et al.*; J. Neuroimmunology 2006, Vol. 180, págs. 135 a 146). Se ha mostrado de forma adicional que los inhibidores de calpaína por una parte bloquean la degeneración de neuronas inducida por A β (Park *et al.*; J. Neurosci. 2005, 25, págs. 5365 a 5375), y además reducen la liberación de la proteína precursora de β -amiloides (β APP) (J. Higaki *et al.*, Neuron, 1995, 14, págs. 651 a 659). Con este antecedente, los inhibidores de calpaína que tienen suficiente disponibilidad en el SNC representan un principio terapéutico novedoso para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general, y en particular también para enfermedad de Alzheimer.

La liberación de interleucina-1 α es inhibida de igual manera por los inhibidores de calpaína (N. Watanabe *et al.*, Cytokine 1994, 6(6), págs. 597 a 601). Se ha descubierto de forma adicional que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos en células tumorales (E. Shiba *et al.* 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28 Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), 1994, 381).

La implicación de calpaína en trastornos del VIH sólo se ha mostrado recientemente. Por lo tanto, se ha demostrado que la neurotoxicidad inducida por VIH es transmitida por calpaína (O'Donnell *et al.*; J. Neurosci. 2006, 26 (3), págs. 981 a 990). La implicación de calpaína en la replicación de virus VIH también ha sido mostrada (Teranishi *et al.*; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303 (3), págs. 940 a 946).

Recientes investigaciones indican que la calpaína desempeña un papel en la llamada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un efecto claramente beneficioso en diversos modelos preclínicamente relevantes de dolor, por ejemplo, en la hiperalgesia inducida térmicamente en ratas (Kunz *et al.*; Pain 2004, 110, págs. 409 a 418), en neuropatía inducida por taxol (Wang *et al.*; Brain 2004, 127, págs. 671 a 679) y en procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea *et al.*; American Journal of Patology 2000, 157 (6), págs. 2065 a 2079).

Se describen posibles aplicaciones adicionales de inhibidores de calpaína en M. E. Saez *et al.*; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917 a 923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, págs. 615 a 638; K. K. Wang *et al.*; Drugs of the Future 1998, 23 (7), págs. 741 a 749; y Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, págs. 412 a 419.

Con los inhibidores de calpaína descritos hasta la fecha, se hace una distinción general entre inhibidores irreversibles y reversibles, e inhibidores peptídicos y no peptídicos.

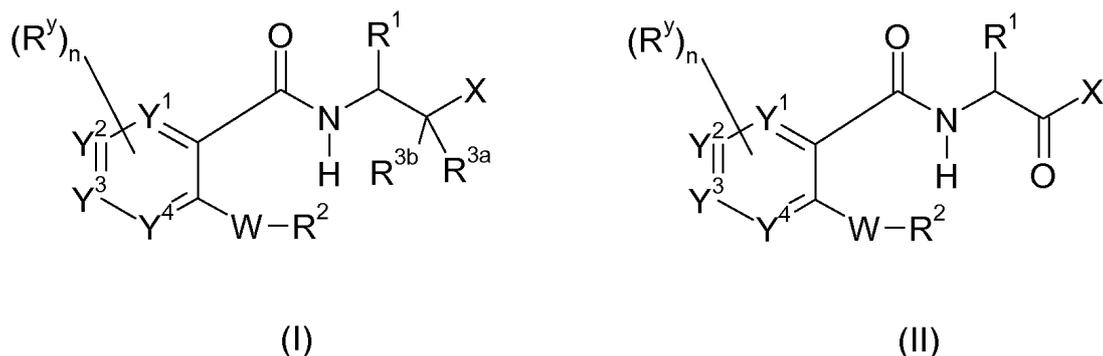
Los inhibidores irreversibles son sustancias normalmente alquilantes. Tienen la desventaja de que primero reaccionan de forma no selectiva y/o son inestables en el cuerpo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes con frecuencia muestran efectos secundarios no deseados tales como toxicidad, y, por consiguiente, la aplicación de los mismos está marcadamente restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen por ejemplo epóxidos tales como E64, α -haloacetonas y disulfuros.

Un gran número de inhibidores de calpaína reversibles conocidos son aldehídos peptídicos que son derivados en particular de di o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Phe-H (MDL 28170). También se describen derivados y profármacos derivados estructuralmente de aldehídos, especialmente los acetales y hemiacetales correspondientes (por ejemplo, hidroxitetrahidrofuranos, hidroxioxazolidinas, hidroximorfolininas y similares), aunque también iminas o hidrazonas. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y compuestos relacionados, tienen normalmente la desventaja de que, debido a su reactividad, con frecuencia son inestables, se metabolizan rápidamente y son propensos a reacciones no específicas lo cual puede originar de igual manera efectos tóxicos (J. A. Fehrentz y B. Castro, Synthesis 1983, págs. 676-78).

En los últimos años, se ha descrito una cantidad de carboxamidas no peptídicas que tienen una función β -ceto en el resto de amina e inhiben la calpaína. Así, el documento WO-98/16512 describe derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico cuyo grupo amino está amidado con un compuesto de ácido 4-piperidincarboxílico. El documento WO-99/17775 describe compuestos similares que están amidados con ácido quinolinocarboxílico. Los documentos WO-98/25883, WO-98/25899 y WO-99/54294 describen derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico cuyo grupo amino está amidado con un ácido benzoico sustituido. El documento WO-99/61423 describe derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico cuyo grupo amino está amidado con un ácido carboxílico aromático que lleva una tetrahydroquinolina/isoquinolina y un residuo de 2,3-dihidroindol/isoindol. Compuestos similares en los cuales el residuo de ácido carboxílico aromático lleva un radical de heterocicloalquilo o (hetero)arilo que se conecta opcionalmente a través de un ligador, se describen en los documentos WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 y WO-99/54305. El documento WO-99/54293 describe benzamidas de derivados de ácido 4-amino-3-oxo-carboxílico. El documento WO-03/080182 describe el uso de las amidas antes mencionadas para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos mencionados en ese documento también tienen varias desventajas, en particular baja selectividad, o sin selectividad, con respecto a cisteína proteasas relacionadas, tales como diversas cathepsinas, conduciendo de igual manera posiblemente a efectos secundarios no deseados.

La presente invención se basa por lo tanto en el objeto de proporcionar compuestos que inhiban *in vivo*, en particular de forma selectiva, la calpaína incluso a bajas concentraciones en suero. Se pretendía en particular que los compuestos presenten *in vivo* una alta selectividad en relación con la inhibición de calpaína, es decir, que no inhiban otras cisteína proteasas, por ejemplo, catepsina, en absoluto o sólo a concentraciones superiores.

- 5 Actualmente se ha descubierto que los compuestos de carboxamida de fórmula general I descritos más adelante, las sales farmacéuticamente adecuadas y los tautómeros de los mismos se convierten *in vivo* en compuestos de fórmula II. Los compuestos de fórmula II, sus sales y sus hidratos se han descrito como inhibidores de calpaína selectivos en el documento PCT/EP2007/064617 (publicado como WO2008/080969), al cual se hace total referencia.



10

En la fórmula I, y de igual manera en la fórmula II (cuando sea aplicable), las variables tienen los siguientes significados.

- 15 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , en donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar halogenados parcial o completamente y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , en donde un grupo CH_2 en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados, puede estar reemplazado por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_6 , aril-alqueno C_2-C_6 , hetaril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alqueno C_2-C_6 , en donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; en donde

- 20 R^{1a} se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , cicloalquiloxilo C_3-C_7 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} , $NR^{a6}R^{a7}$,

- 25 R^{1b} se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , en donde los restos alquilo en los últimos 3 sustituyentes pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , $COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} , $NR^{b6}R^{b7}$, además dos radicales R^{1b} juntos pueden formar un grupo alqueno C_1-C_4 , o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, también un anillo de benceno,

- 30 R^{1c} se selecciona independientemente entre sí OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, COOH, OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_6 , en donde los restos alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , cicloalquiloxilo C_3-C_7 , en donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} , y en donde 1 ó 2 grupos CH_2 en el resto cicloalquilo pueden estar reemplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, en donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en el resto arilo o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1d} , $COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6 ; en donde

- 40 R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son independientemente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} ,

5 R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

10 R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N, un heterociclo de nitrógeno opcionalmente sustituido, de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros de anillo.

15 R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente entre sí alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ;

20 R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetaril-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

30 R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ el cual que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N, un heterociclo de nitrógeno opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N y S como miembros de anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, forman un carbociclo opcionalmente sustituido de 4 5, 6 ó 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros de anillo;

R^{1d} se selecciona de halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHCHO, NH-C(O)alquilo C₁-C₆, y SO₂-alquilo C₁-C₆;

40 R^2 es cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en donde un grupo CH₂ en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados, puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde el resto cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2a} ; arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆, hetaril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquenilo C₂-C₆, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes; en donde

45 R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} y

R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ,

R^{3a} y R^{3b} juntos forman un resto S-Alk-S, O-Alk-S u O-Alk-O, en donde Alk es alcanodiilo C₂-C₅ lineal, el cual puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄ o halógeno;

50 X es un radical de fórmulas C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(alquileo C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-

C₆-alquilo C₁-C₄, en donde alquilo, alqueno, alcoxilo, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd},

5 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, el cual tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, en donde alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄,
10 hetaril-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), en donde arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, y

15 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, en donde alquilo, alqueno, alcoxilo, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, o los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N, un heterociclo de nitrógeno de 3 a 7
20 miembros el cual puede tener opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo O, N, S como miembros de anillo, y el cual puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xb},

R^{x4} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, en donde alquilo, alqueno, alcoxilo, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3
25 sustituyentes R^{xa}, arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetaril-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, y en
30 donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

n es 0, 1 ó 2,

una de las variables Y¹, Y², Y³ o Y⁴ es un átomo de nitrógeno, y las variables restantes Y¹, Y², Y³ o Y⁴ son CH;

R^y se selecciona independientemente entre sí OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, en donde los
35 últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{ya}, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇-O, en donde el resto cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yb}, arilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, en donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en el resto arilo o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales
40 R^{yd}, COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4}, NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y O-(CH₂)_q-NR^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6; o dos radicales R^y unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo opcionalmente sustituido, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo de O, N, S como miembros de anillo, en donde

45 R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a},

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b},

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1},

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2},

50 R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3},

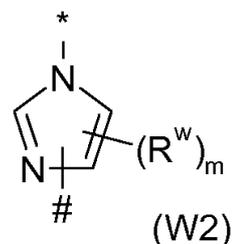
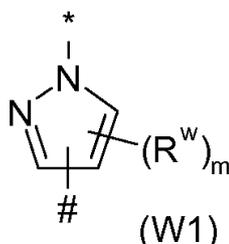
R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4},

R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5},

R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6}, y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7};

W es un radical de fórmulas W1 o W2 que está unido a través de nitrógeno:



5

en donde

* significa el enlace al anillo heteroaromático de 6 miembros, y # significa el enlace a R²,

m es 0, 1 ó 2, y

10 R^w se selecciona de OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₆, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa}, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, cicloalquiloxilo C₃-C₇, en donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{wb}, y en donde 1 ó 2 grupos CH₂ en el resto cicloalquilo pueden estar reemplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos en el resto arilo o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{wd}, COOR^{w1}, CONR^{w2}R^{w3}, SO₂NR^{w2}R^{w3}, NR^{w2}-SO₂-R^{w4}, NR^{w2}-CO-R^{w5}, SO₂-R^{w4}, -(CH₂)_p-NR^{w6}R^{w7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y O-(CH₂)_q-NR^{w6}R^{w7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6; o dos radicales R^w unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo opcionalmente sustituido de 4,5, 6 ó 7 miembros, o un heterociclo opcionalmente sustituido el cual tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo de O, N, S como miembros de anillo, en donde

15

20

R^{wa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a},

R^{wb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b},

R^{wd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

R^{w1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1},

25 R^{w2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2},

R^{w3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3},

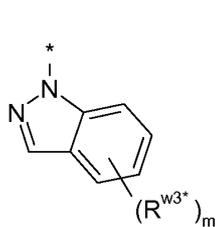
R^{w4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4},

R^{w5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5},

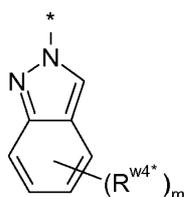
R^{w6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6},

30 R^{w7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7},

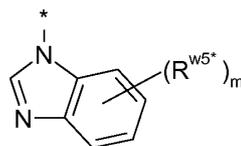
W junto con R² forma un radical bi o tricíclico de fórmulas W3, W4, W5, W6, W7 o W8, el cual está unido a través de un nitrógeno:



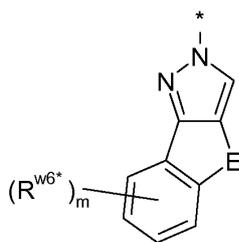
(W3)



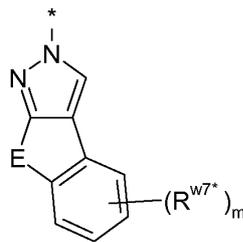
(W4)



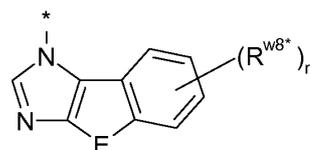
(W5)



(W6)



(W7)



(W8)

en donde

* significa el enlace al anillo heteroaromático de 6 miembros,

5 m es 0, 1 ó 2, y

R^{w3*} , R^{w4*} , R^{w5*} , R^{w6*} , R^{w7*} y R^{w8*} tienen independientemente entre sí, uno de los significados indicados para R^w ,

E tiene uno de los siguientes significados: $-\text{CR}_E^2\text{R}_E^3-$, $-\text{CHR}_E^2-\text{CHR}_E^3$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_E^1-$, $-\text{NR}_E^1-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_E^1-$, $-\text{NR}_E^1-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_E^1-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_E^1-$, $-\text{NR}_E^1-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{=CR}_E^2\text{R}_E^3)-$, $-\text{CR}_E^2=\text{CR}_E^3-$, en donde

- 10 R_E^1 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 el cual tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1a} , o alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetaril-alquilo C_1-C_4 , CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C_1-C_4), CO-(hetaril-alquilo C_1-C_4), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C_1-C_4), CO-O-(hetaril-alquilo C_1-C_4), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo C_1-C_4) o SO_2 -(hetaril-alquilo C_1-C_4), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 16 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1d} , y

- 15 R_E^2 , R_E^3 independientemente entre sí es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1a} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , cicloalquil C_3-C_7 -O, en donde un grupo CH_2 en el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 ó 4 radicales R_E^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_6 , o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R_E^{1d} idénticos o diferentes; y en donde R_E^{1a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R_E^{1b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R_E^{1d} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} .

La presente invención se refiere por consiguiente a los compuestos de carboxamida de fórmula general I, a sus tautómeros y las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida I y los tautómeros de I.

- Los compuestos de carboxamida de la presente invención de fórmula I, sus sales y sus tautómeros se metabolizan *in vivo* para dar los compuestos de fórmula II, y por lo tanto son profármacos de los compuestos II. Los niveles en suero de los compuestos de fórmula II logrados de esta manera son comparables o tan sólo ligeramente inferiores a los niveles en suero que se logran administrando directamente los compuestos de fórmula II, un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada de II.

Los compuestos de fórmula II inhiben de forma eficaz la calpaína incluso a bajas concentraciones. Se distinguen

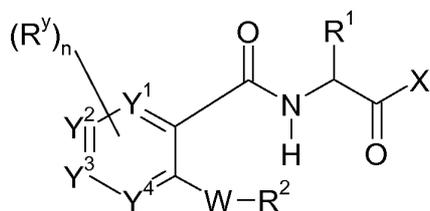
adicionalmente por una alta selectividad en relación con la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S.

Los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I, sus sales y sus tautómeros son por tanto particularmente adecuados para tratar trastornos y estados en animales, especialmente en seres humanos, que están asociados con una actividad elevada de calpaína.

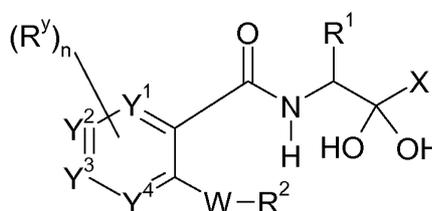
Por consiguiente la invención también se refiere al uso de compuestos de carboxamida de fórmula I, a sus tautómeros y a sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento, en particular de un medicamento que adecuado para el tratamiento de un trastorno o un estado que está asociado con una actividad elevada de calpaína.

La invención se refiere además a un medicamento, en particular un medicamento que es adecuado para el tratamiento de un trastorno o un estado que está asociado con una actividad elevada de calpaína. El medicamento comprende al menos un compuesto de carboxamida de fórmula I, tal como se describe en el presente documento, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I o el tautómero de I.

En condiciones fisiológicas, los compuestos de carboxamida de fórmula II pueden estar en la forma de compuestos β -ceto, tal como se ilustra en la fórmula II o en la forma de su hidrato tal como se ilustra en la fórmula II-H.



(II)



(II-H)

En presencia de agua, especialmente en condiciones fisiológicas, normalmente tanto la forma II β -ceto como la forma II de hidrato pueden estar presentes en una mezcla.

Es igualmente posible utilizar sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida de fórmula I o de sus tautómeros, especialmente sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄ tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-canforsulfónicos y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido benzenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácidos di- y tricarbónicos y ácidos hidroxycarbónicos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido cis- y trans-cinámico, ácido furan-2-carboxílico y ácido benzoico. Los ácidos adecuados adicionales se describen en la Publicación Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I pueden estar en la forma de mono, di, tri o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 ó 4 de las moléculas de ácido mencionadas anteriormente por molécula de fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como aniones.

Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de una mezcla de diastereómeros, o de una mezcla de diastereómeros en donde uno de los dos diastereómeros está enriquecido, o de compuestos diastereoméricamente puros de manera esencial (exceso diastereomérico de >90%). Los compuestos están preferentemente en la forma de compuestos diastereoméricamente puros de manera esencial (exceso diastereomérico de >90%). Los compuestos I de la invención pueden estar además en la forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como racemato), de una mezcla de enantiómeros en donde uno de los dos enantiómeros está enriquecido, o esencialmente en compuestos enantioméricamente puros (exceso enantiomérico de >90%). Sin embargo, los compuestos de la invención con frecuencia son propensos a racemización en relación con la estereoquímica del átomo de carbono que lleva el radical R¹, de modo que se obtienen frecuentemente mezclas en relación con este átomo de carbono, o compuestos que muestran una estereoquímica uniforme en relación con este átomo de C, forman mezclas en condiciones fisiológicas. Sin embargo, en relación con otros estereocentros y la aparición, asociada con ellos, de enantiómeros y diastereómeros, se prefiere emplear los compuestos enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se manifieste lo contrario, los términos “alquilo”, “alcoxilo”, “alquiltio”, “haloalquilo”, “haloalcoxilo”, “haloalquiltio”, “alqueno”, “alquino”, “alqueno” y radicales derivados de los mismos siempre incluyen “alquilo”, “alcoxilo”, “alquiltio”, “haloalquilo”, “haloalcoxilo”, “haloalquiltio”, “alqueno”, “alquino” y “alqueno” tanto ramificados como no ramificados, respectivamente.

- 5 El prefijo C_n-C_m indica el número respectivo de carbonos en la unidad hidrocarbonada. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes halogenados tienen preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes, especialmente átomos de flúor o átomos de cloro. Co-alqueno o $(CH_2)_0$ o expresiones similares en el contexto de la descripción designan, a menos que se indique lo contrario, un enlace sencillo.

El término “halógeno” designa en cada caso fluor, bromo, cloro o yodo, especialmente fluor, cloro o bromo.

- 10 Los ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y los restos alquilo por ejemplo en alcoxilo, alquiltio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcoialquilo: radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C, por ejemplo de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo C_1-C_6 tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-
15 etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una realización de la invención, alquilo representa grupos alquilo pequeños tales como alquilo C_1-C_4 . En otra realización de la invención, alquilo representa grupos alquilo más grandes tales como alquilo C_5-C_{10} .

- 20 Haloalquilo: un radical alquilo que tiene ordinariamente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C tal como se mencionó anteriormente, cuyos átomos de hidrógeno están parcial o completamente reemplazados por átomos de halógeno, tales como fluor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-
25 2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

- 30 Cicloalquilo, y los restos cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxilo o cicloalquil-alquilo C_1-C_6 : grupos hidrocarbonados saturados, monocíclicos que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo de 3 a 7 átomos de carbono como miembros de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

- Alqueno y los restos alqueno por ejemplo en aril—alqueno C_2-C_6 : radicales hidrocarbonados monoinsaturados de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo alqueno C_2-C_6 tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-
35 1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

- Alquino: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples en cualquier posición pero no adyacentes, por ejemplo alquino C_2-C_6 tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

- 55 Alcoxilo o restos alcoxilo por ejemplo en alcoialquilo:

Alquilo tal como se definió anteriormente que tiene preferentemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, que están unidos a través de un átomo O: por ejemplo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo, butoxilo, 1-metilpropoxilo, 2-metilpropoxilo o 1,1-dimetiletoxilo, pentoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxilo, 1,1-dimetilpropoxilo, 1,2-dimetilpropoxilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 1-etilpropoxilo, hexoxilo, 1-metilpentoxilo, 2-metilpentoxilo, 3-metilpentoxilo, 4-metilpentoxilo, 1,1-dimetilbutoxilo, 1,2-dimetilbutoxilo, 1,3-dimetilbutoxilo, 2,2-dimetilbutoxilo, 2,3-dimetilbutoxilo, 3,3-dimetilbutoxilo, 1-etilbutoxilo, 2-etilbutoxilo, 1,1,2-trimetilpropoxilo, 1,2,2-trimetilpropoxilo, 1-etil-1-metilpropoxilo o 1-etil-2-metilpropoxilo.

Haloalcoxilo: alcoxilo tal como se describió anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno de estos grupos están parcial o completamente reemplazados por átomos de halógeno, por ejemplo, haloalcoxilo C₁-C₆, tal como clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, clorofluorometoxilo, diclorofluorometoxilo, clorodifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-cloroetoxilo, 2-bromoetoxilo, 2-yodoetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-cloro-2-fluoroetoxilo, 2-cloro-2,2-difluoroetoxilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxilo, 2,2,2-tricloroetoxilo, pentafluoroetoxilo, 2-fluoropropoxilo, 3-fluoropropoxilo, 2,2-difluoropropoxilo, 2,3-difluoropropoxilo, 2-cloropropoxilo, 3-cloropropoxilo, 2,3-dicloropropoxilo, 2-bromopropoxilo, 3-bromo-propoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo, 3,3,3-tricloropropoxilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, heptafluoropropoxilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxilo, 1-(clorometil)-2-cloroetoxilo, 1-(bromometil)-2-bromoetoxilo, 4-fluorobutoxilo, 4-clorobutoxilo, 4-bromobutoxilo, nonafluorobutoxilo, 5-fluoro-1-pentoxilo, 5-cloro-1-pentoxilo, 5-bromo-1-pentoxilo, 5-yodo-1-pentoxilo, 5,5,5-tricloro-1-pentoxilo, undecafluoropentoxilo, 6-fluoro-1-hexoxilo, 6-cloro-1-hexoxilo, 6-bromo-1-hexoxilo, 6-yodo-1-hexoxilo, 6,6,6-tricloro-1-hexoxilo o dodeca-fluorohexoxilo, específicamente clorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluoro-metoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-cloroetoxilo o 2,2,2-trifluoroetoxilo.

Alcoxialquilo: un radical alquilo que tiene ordinariamente de 1 a 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno está reemplazado por un radical alcoxilo que tiene ordinariamente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos de los mismos son CH₂-OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-propoximetilo, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH₂-OC(CH₃)₃, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metil-etoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)-propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metil-propoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)-butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetil-etoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metil-etoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

Alquiltio: alquilo tal como se definió anteriormente que tiene preferentemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, que están unidos a través de un átomo de S, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio y similares.

Haloalquiltio: haloalquilo tal como se definió anteriormente que tiene preferentemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, que está unidos a través de un átomo de S, por ejemplo fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio y heptafluoropropiltio.

Arilo: un radical hidrocarbonado aromático mono, bi o tricíclico tal como fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Heterociclilo: un radical heterocíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático y que tiene ordinariamente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de anillo, en donde ordinariamente 1, 2, 3 ó 4, en particular 1, 2 ó 3, de los átomos de anillo son heteroátomos tales como N, S o O, además de átomos de carbono como miembros de anillo.

Los ejemplos de heterociclos saturados son en particular:

Heterocicloalquilo: es decir un radical heterocíclico saturado que tiene ordinariamente 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en donde ordinariamente 1, 2 ó 3 de los átomos de anillo son heteroátomos tales como N, S o O, además de átomos de carbono como miembros de anillo. Estos incluyen por ejemplo:

Anillos saturados de 3 a 4 miembros, unidos en C tales como 2-oxirano, 2-oxetano, 3-oxetano, 2-aziridino, 3-tietano, 1-azetidino, 2-azetidino.

Anillos saturados de 5 miembros, unidos en C tales como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahydro-tien-2-ilo, tetrahydro-tien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahydroisoxazol-3-ilo, tetrahydroisoxazol-4-ilo, tetrahydroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahydroisotiazol-3-ilo, tetrahydroisotiazol-4-ilo, tetrahydroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahydroimidazol-2-ilo, tetrahydroimidazol-4-ilo, tetrahydrooxazol-2-ilo, tetrahydrooxazol-4-ilo, tetrahydrooxazol-5-

ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo.

5 Anillos saturados de 6 miembros, unidos en C tales como: tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados de 5 miembros, unidos en N tales como: tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

15 Anillos saturados de 6 miembros, unidos en N tales como: piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidro-piridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

20 Radicales heterocíclicos insaturados que tienen ordinariamente 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en donde ordinariamente 1, 2 ó 3 de los átomos de anillo son heteroátomos tales como N, S o O, además de átomos de carbono como miembros de anillo. Estos incluyen por ejemplo:

25 Anillos parcialmente insaturados, de 5 miembros, unidos en C tales como: 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidro-furan-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidro-tien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

40 Anillos parcialmente insaturados, de 6 miembros, unidos en C tales como: 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo,

2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidro-piridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

25 Anillos parcialmente insaturados, de 5 miembros, unidos en N tales como: 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

30 Anillos parcialmente insaturados, de 6 miembros, unidos en N tales como: 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene ordinariamente 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, o un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y si es adecuado, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros de anillo además de átomos de carbono como miembros de anillo: por ejemplo

40 Radicales heteroaromáticos, de 5 miembros, unidos en C que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y si es adecuado, que tiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros de anillo, tales como: 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

50 Radicales heteroaromáticos de 6 miembros, unidos en C que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno como miembros de anillo, tales como: piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

Radicales heteroaromáticos, de 5 miembros, unidos en N que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno como miembros de anillo, tales como: pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

55 Heterociclilo también incluye heterociclos bicíclicos que tienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros mencionados anteriormente y un carbociclo saturado, insaturado o aromático adicional condensado con el mismo, por ejemplo un anillo de benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros adicional condensado con el mismo, en donde este último puede estar igualmente saturado, insaturado o aromático. Estos incluyen por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo. Los ejemplos de radicales

heterocíclicos de 5 a 6 miembros que comprenden un anillo de benceno condensado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizinilo, dihidroisindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

Arilalquilo: un radical arilo tal como se definió anteriormente que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

5 Arilalquenilo: un radical arilo tal como se definió anteriormente, que está unido a través de un grupo alquenileno, en particular a través de un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-feniletén-1-ilo y 1-feniletén-1-ilo.

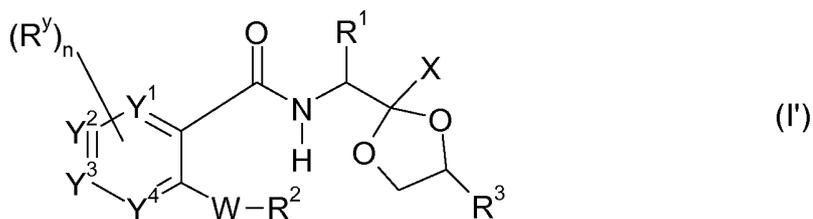
Cicloalcoxilo: un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente que está unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo o ciclohexiloxilo.

10 Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Heterociclilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclilo o hetarilo tal como se definió anteriormente que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno 1,1-etileno o 1,2-etileno.

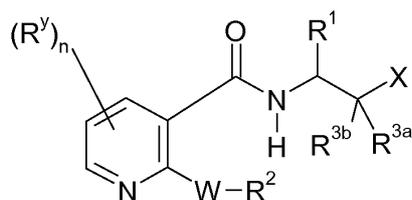
15 La expresión "opcionalmente sustituido" significa dentro del contexto de la presente invención, que el resto respectivo está sustituido o tiene 1, 2 ó 3, en particular 1, sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(C₁-C₆-alquilo)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alquilo)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo y NH-CO-hetarilo, en donde
20 fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄.

Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que los átomos de azufre u oxígeno, respectivamente, en los restos S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, que están formados por los radicales R^{3a} y R^{3b} en la fórmula I, están conectados
25 con el átomo de carbono que lleva el R^{3a} y R^{3b}. En relación con su uso como profármacos de inhibidores de calpaína selectivos, el resto Alk en los restos S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O se selecciona preferentemente de 1,2-etandiilo y 1,3-propandiilo, que no están sustituidos o están sustituidos por 1 ó 2 grupos alquilo C₁-C₄. Se da preferencia particular a compuestos de fórmula I, en los que los radicales R^{3a} y R^{3b} juntos forman un resto de fórmula O-Alk-O, en la que Alk es tal como se definió anteriormente, en particular 1,2-etandiilo o 1,3-propandiilo, que no están
30 sustituidos o estar sustituidos por 1 ó 2 grupos alquilo C₁-C₄. Más preferentemente, los radicales R^{3a} y R^{3b} juntos forman un resto de fórmula O-CH₂-CHR³-O, en la que R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Por lo tanto, una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I', a los tautómeros de los mismos y a las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

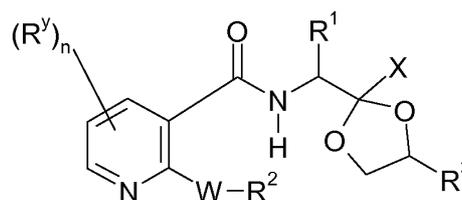


35 en la que n, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, W, R¹, R² y R^y tienen los significados mencionados anteriormente y R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

Con respecto a las variables Y¹, Y², Y³, Y⁴, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que para n = 1 ó 2, uno o dos restos Y¹, Y², Y³, Y⁴ (dependiendo del número de n) son C-R^y en lugar de C-H. Además de esto, una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmulas I y I' (y de igual manera a compuestos de fórmula II) a los tautómeros de los mismos y a las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, en donde Y⁴ es nitrógeno,
40 en tanto que Y¹, Y², Y³ son CH (o C-R^y, respectivamente, si n es 1 ó 2). Estos compuestos pueden describirse mediante las siguientes fórmulas I-a y I-a'



(I-a)



(I-a')

en donde n, X, W, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^y tiene los significados proporcionados en el presente documento.

En relación con su uso como profármacos de inhibidores de calpaína selectivos, las variables m, n, R¹, R², W, X en las fórmulas I, I', I-a y I-a' (y de igual manera en la fórmula II) tienen preferentemente los siguientes significados, donde éstos representan, tanto considerados por sí mismos como en combinación entre sí, realizaciones especiales de los compuestos de fórmulas I, I', I-a, I-a' y II:

m es 0 ó 1, en particular 0;

n es 0 ó 1, en particular 0;

R¹ es alquilo C₁-C₁₀, preferentemente alquilo C₃-C₈, que puede estar parcial o completamente halogenado y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a}, en particular alquilo C₁-C₁₀ no sustituido, específicamente alquilo C₃-C₈ no sustituido, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, específicamente cicloalquil (C₃-C₇)-metilo, 1-(cicloalquil C₃-C₇)etilo o 2-(cicloalquil C₃-C₇)etilo, en donde el resto cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo, fenil-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo tal como tienilmetilo, piridinilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes. Entre estos se prefieren los compuestos de fórmulas generales I, I', I-a y I-a', en donde R¹ es fenil-alquilo C₁-C₄, en particular bencilo, en donde fenilo puede estar no sustituido o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes. En relación con esto, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} cuando están presentes, tienen los significados mencionados anteriormente. En particular: R^{1a} es alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄; R^{1b} es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄; y

R^{1c} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(C₁-C₆-alquil)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y C₁-C₄-haloalcoxilo, -(CH₂)_p-NR⁶⁶R⁶⁷ con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR⁶⁶R⁶⁷ con q = 2, 3, 4, 5 ó 6, en particular 2, en donde R⁶⁶, R⁶⁷ son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄. R^{1c} es en particular halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄.

R² es arilo o hetarilo, en donde arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alqueno C₂-C₆ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 3 radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

Preferidos entre éstos están los compuestos de fórmulas generales I, I', I-a y I-a' en donde R² se selecciona de arilo y hetarilo, específicamente de fenilo, tienilo y piridilo, en donde arilo y hetarilo (o fenilo, tienilo y piridilo) pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. Se da mayor preferencia a los compuestos de fórmulas generales I, I', I-a y I-a' en donde R² es fenilo que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

En relación con esto, R^{2a} y R^{2b} cuando están presentes tienen los significados mencionados anteriormente, en particular:

R^{2a} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆,

5 COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, CON-(C₁-C₆-alquil)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo o NR^{b6}R^{b7}, en donde R^{b6}, R^{b7} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄; y

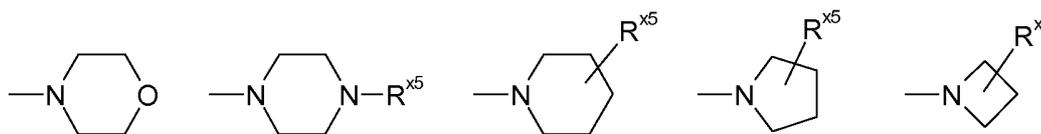
10 R^{2b} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(C₁-C₆-alquil)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y C₁-C₄-haloalcoxilo, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6, en particular 2, en donde R^{c6}, R^{c7} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄.

20 X es un radical C(=O)-NR^{x2}R^{x3} en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados mencionados anteriormente. Los compuestos preferidos entre estos son aquellos en donde:

25 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ el cual tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}. En particular, R^{x2} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa}, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄. R^{x2} es preferentemente de manera muy particular hidrógeno.

30 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}. En particular, R^{x3} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa}. R^{x3} es muy de manera particularmente preferible hidrógeno.

Los compuestos de fórmulas I, I', I-a y I-a' que son igualmente preferidos son aquellos en donde el grupo NR^{x2}R^{x3} es un heterociclo de nitrógeno de las siguientes fórmulas:



35 en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado para R^{xb}. En particular, R^{x5} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, o COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄. En particular, R^{x5} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

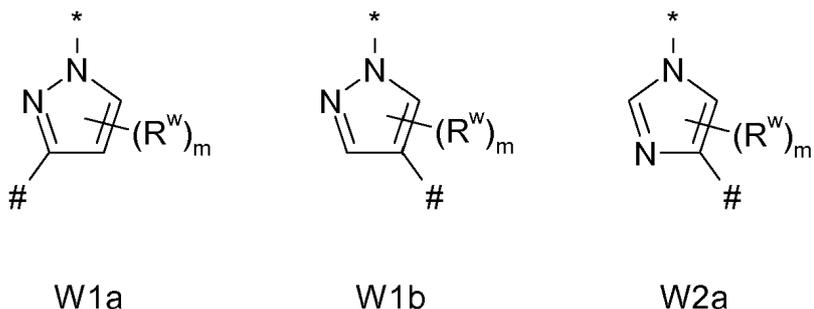
En una realización particularmente preferida de la invención, X en las fórmulas I, I', I-a y I-a' es C(O)-NH₂.

45 En otra realización de la invención, X es C(O)OR^{x1} en donde R^{x1} tiene los significados mencionados anteriormente. En particular, R^{x1} es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄ permanece, cuando arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}.

En relación con esto, R^{xa} tiene los significados mencionados anteriormente y es en particular alcoxilo C_1-C_4 o haloalcoxilo C_1-C_4 . En relación con esto, R^{xd} tiene los significados mencionados anteriormente y es preferentemente F, Cl, OH, COOH, $C(O)NH_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , C_1-C_4 -alcoxilo, C_1-C_4 -haloalcoxilo, C_1-C_4 -alquiltio, C_1-C_4 -haloalquiltio, CO-alquilo C_1-C_4 , CO-O-alquilo C_1-C_4 , NH-alquilo C_1-C_4 , NH- $C(O)$ alquilo C_1-C_4 o SO_2 -alquilo C_1-C_4 .

W un radical de fórmulas W1 o W2 o el grupo $W-R^2$ es un radical de fórmula W6.

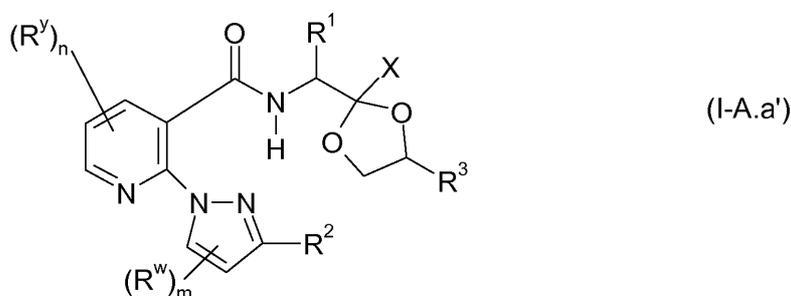
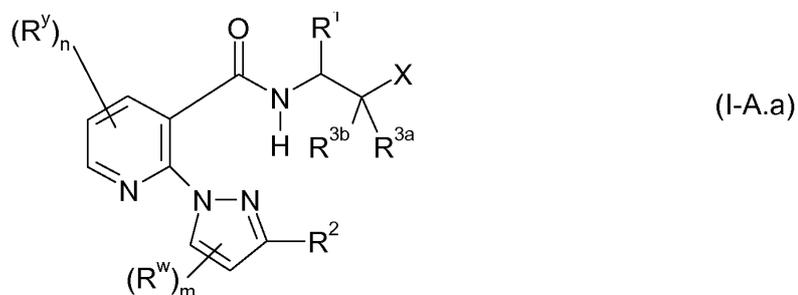
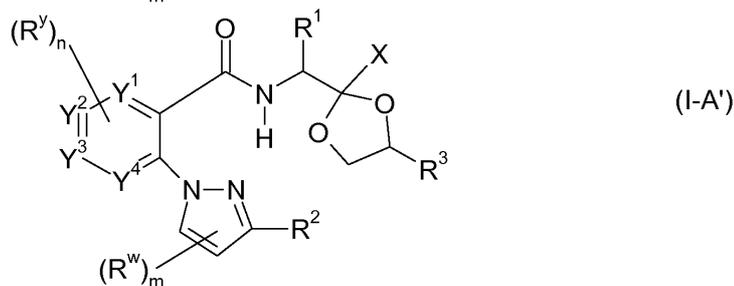
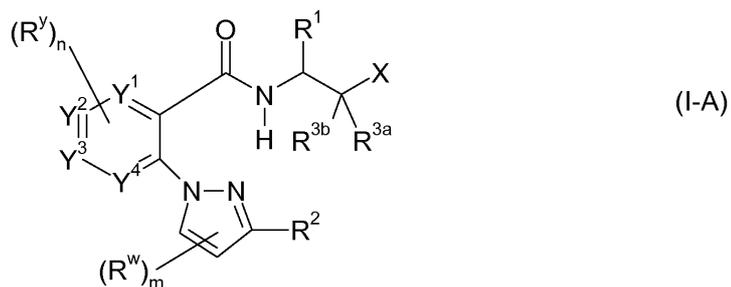
En las fórmulas W1 y W2, R^2 está preferentemente unido al carbono en la posición 3 ó 4, tal como se muestra en las siguientes fórmulas W1a, W1b y W2a:



En las fórmulas W1a, W1b y W2a, los significados de *, #, m y R^w son los mencionados anteriormente. En particular, m es 0 ó 1 y específicamente 0. Cuando m es 1, R^w es seleccionado preferentemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que está sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o OH, SH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , COO-alquilo C_1-C_6 , CONH $_2$, CONH-alquilo C_1-C_6 , SO_2NH -alquilo C_1-C_6 , CON-(C_1-C_6 -alquil) $_2$, SO_2N -(C_1-C_6 -alquil) $_2$, NH- SO_2 -alquilo C_1-C_6 , NH-CO-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , O-fenilo, O- CH_2 -fenilo, CONH-fenilo, SO_2NH -fenilo, CONH-hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, NH- SO_2 -fenilo, NH-CO-fenilo, NH- SO_2 -hetarilo, NH-CO-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y haloalcoxilo C_1-C_4 . R^w es seleccionado en particular de OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 el cual es no sustituido o puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 . En relación con esto, R^{wa} tiene los significados mencionados anteriormente y es en particular alcoxilo C_1-C_4 o haloalcoxilo C_1-C_4 . R^w es seleccionado de manera particularmente preferible de F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , C_2H_5 y OCH_3 .

Cuando el grupo $W-R^2$ es un radical de fórmula W6, m es preferentemente 0 ó 1 y específicamente 0. Cuando m es 1, R^{wa} es seleccionado preferentemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que está sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o OH, SH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , COO-alquilo C_1-C_6 , CONH $_2$, CONH-alquilo C_1-C_6 , SO_2NH -alquilo C_1-C_6 , CON-(C_1-C_6 -alquil) $_2$, SO_2N -(C_1-C_6 -alquil) $_2$, NH- SO_2 -alquilo C_1-C_6 , NH-CO-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , O-fenilo, O- CH_2 -fenilo, CONH-fenilo, SO_2NH -fenilo, CONH-hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, NH- SO_2 -fenilo, NH-CO-fenilo, NH- SO_2 -hetarilo, NH-CO-hetarilo en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y haloalcoxilo C_1-C_4 . R^{w6*} es seleccionado particularmente de OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 que no está sustituido o puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 . En relación con esto, R^{wa} tiene los significados mencionados anteriormente y es en particular alcoxilo C_1-C_4 o haloalcoxilo C_1-C_4 . E en W6 tiene preferentemente uno de los siguientes significados: CH_2 , CH_2CH_2 , CO, CO-NH, O, $CH=CH$, CH_2O , OCH_2 , SO_2 , $SO_2NR_E^1$ o $NR_E^1SO_2$, y es en particular CH_2 , CH_2CH_2 , O, $CH=CH$, CH_2O , OCH_2 , SO_2 , $SO_2NR_E^1$ o $NR_E^1SO_2$. En relación con esto, R_E^1 tiene uno de los significados anteriores y es en particular hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

Los compuestos de fórmulas I, I', I-a y I-a' que son particularmente preferidos entre los compuestos de la invención de fórmulas generales I, I', I-a y I-a' son aquellos en los que W es un radical W1a, y particularmente entre estos son aquellos en los que m es 0 ó 1 y específicamente 0. Se da más preferencia a compuestos de fórmulas I, I', I-a y I-a', en donde W es un radical W1, en donde R^2 está unido a la posición-3 del anillo de pirazol. Los compuestos de esta realización preferida en particular pueden describirse a través de las siguientes fórmulas I-A, I-A', I-A.a y I-A.a'.



5 en donde m , n , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^y y R^w tienen los significados mencionados anteriormente, en particular los significados preferidos.

Entre los compuestos de fórmulas I-A, I-A1, I-A.a y I-A.a', se da preferencia en particular a aquellos en donde las variables m , n , R^1 , R^2 , X en las fórmulas I-A, I-A, I-A.a y I-A.a', individual o preferentemente en combinación tienen los siguientes significados:

10 m es 0 ó 1, en particular 0;

n es 0 ó 1, en particular 0;

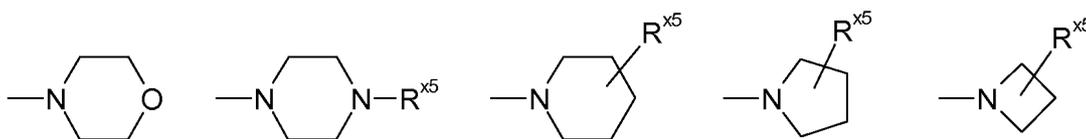
R^1 es fenil-alquilo C_1 - C_4 , en particular bencilo, en donde fenilo puede no estar sustituido o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes;

15 R^2 se selecciona de arilo y hetarilo, específicamente de fenilo, tienilo y piridilo, en donde arilo y hetarilo (o fenilo, tienilo y piridilo) pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2, radicales R^{2b}

idénticos o diferentes. Se da más preferencia a compuestos de fórmulas generales I-A, I-A', I-A.a y I-A.a' en donde R^2 es fenilo que no están sustituidos o lleva 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes;

- 5 X es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados mencionados anteriormente. Los compuestos preferidos entre éstos son aquellos en los que:
- 10 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} . En particular, R^{x2} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa} , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquilo C_1-C_4 . R^{x2} es muy particularmente, preferentemente hidrógeno.
- 15 R^{x3} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} . En particular, R^{x3} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa} . R^{x3} es de manera muy particularmente preferible hidrógeno.

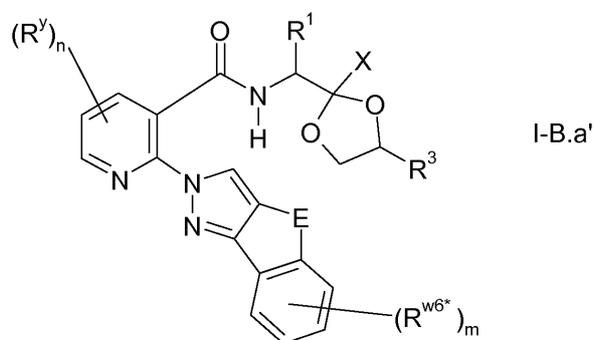
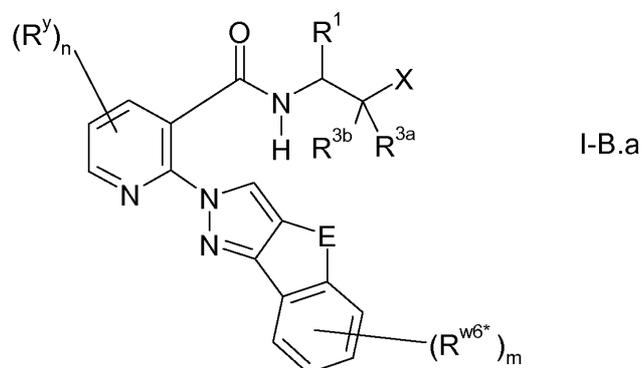
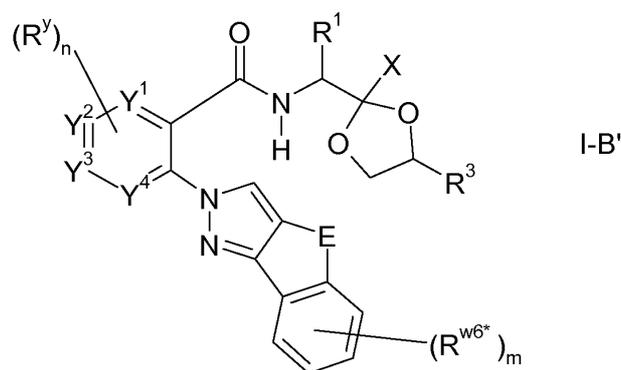
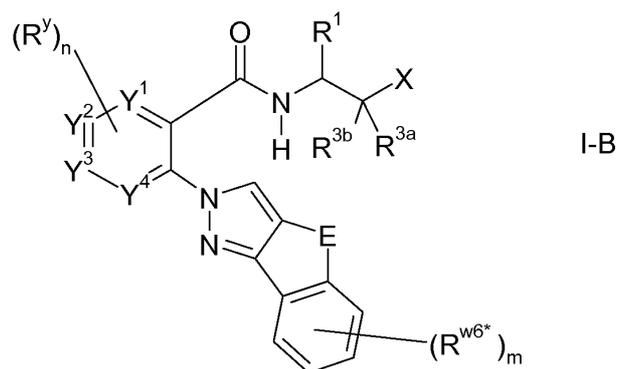
Los compuestos de fórmulas I-A, I-A', I-A.a y I-A.a' los que son igualmente preferidos, son aquellos en los que el grupo $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo de nitrógeno de las siguientes fórmulas:



- 20 en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado para R^{xb} . En particular, R^{x5} es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , aril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , o COO -alquilo C_1-C_6 , $CONH_2$, $CONH$ -alquilo C_1-C_6 , SO_2NH -alquilo C_1-C_6 , $CON-(C_1-C_6\text{-alquil})_2$, $SO_2N-(C_1-C_6\text{-alquil})_2$, $NH-SO_2$ -alquilo C_1-C_6 , $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 . En particular, R^{x5} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .
- 25

En una realización particularmente preferida de la invención, X en las fórmulas I-A, I-A', I-A.a y I-A.a' es $C(O)-NH_2$.

- 30 Igualmente preferidos son los compuestos de fórmulas I, I', I-a y I-a' en donde $W-R^2$ es un radical W_6 , y particularmente preferidos entre éstos, son aquellos en los que m es 0 ó 1 y específicamente 0. Los compuestos de esta realización particular preferida pueden describirse a través de las siguientes fórmulas I-B, I-B', I-B.a y I-B.a'.



5 en donde m , n , X , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , E , R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^y y R^{w6*} tienen los significados mencionados anteriormente, en particular los significados preferidos.

Entre los compuestos de fórmulas I-B, I-B', I-B.a y I-B.a', se da preferencia particular a aquellos en donde las variables m , n , E , R^1 , R^2 , X en las fórmulas I-B, I-B', I-B.a y I-B.a' individual o preferentemente en combinación,

tienen los siguientes significados:

M es 0 ó 1, en particular 0;

n es 0 ó 1, en particular 0;

5 R^1 es fenil-alquilo C_1-C_4 , en particular bencilo, en donde fenilo puede no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} ;

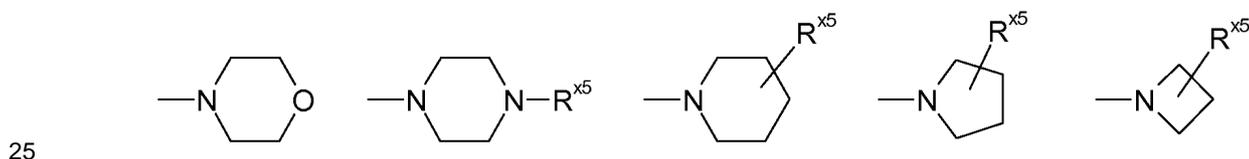
10 R^2 se selecciona de arilo y hetarilo, específicamente de fenilo, tienilo y piridilo, en donde arilo y hetarilo (o fenilo, tienilo y piridilo) pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. Se da más preferencia a los compuestos de fórmula general I-B, I-B', I-B.a y I-B. a' en donde R^2 es fenilo el cual no está sustituido o lleva 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes;

X es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados mencionados anteriormente. Los compuestos preferidos entre éstos son aquellos en los que:

15 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} . En particular, R^{x2} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa} , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquilo C_1-C_4 . R^{x2} es muy particularmente, preferentemente hidrógeno.

20 R^{x3} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 el cual tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} . En particular, R^{x3} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa} . R^{x3} es muy particularmente, preferentemente hidrógeno.

Los compuestos de fórmulas I-B, I-B', I-B.a y I-B.a' que son igualmente preferidos, son aquellos en los que el grupo $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo de nitrógeno de las siguientes fórmulas:



30 en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene los significados indicados para R^{xb} . En particular, R^{x5} es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , aril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde el arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , o COO-alquilo C_1-C_6 , CONH₂, CONH-alquilo C_1-C_6 , SO₂NH-alquilo C_1-C_6 , CON-(C_1-C_6 -alquil)₂, SO₂N-(C_1-C_6 -alquil)₂, NH-SO₂-alquilo C_1-C_6 , CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 . En particular, R^{x5} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

35 En una realización particularmente preferida de la presente invención, X en las fórmulas I-B, I-B', I-B.a y I-B.a' es C(O)-NH₂.

40 Cuando R^y está presente, R^y se selecciona preferentemente de OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , C_1-C_6 -alquilamino, C_1-C_6 -dialquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, C_1-C_4 -alcoxi, alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, NH-SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-N R^{y5}R^{y7}, NH-CO-R^{y5}, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y en donde R^{y2}, R^{y3}, R^{y4}, R^{y5}, R^{y6}, R^{y7} tienen los significados mencionados anteriormente, preferentemente los significados mencionados como preferidos más adelante, y son en particular H y alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo y O-bencilo, en donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos mencionados pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , C_1-C_6 -haloalcoxi, alquilitio C_1-C_6 , haloalquilitio C_1-C_6 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , NH-alquilo C_1-C_6 , NHCHO, NH-C(O)alquilo C_1-C_6 , y SO₂-alquilo C_1-C_6 .

45 En particular, R^y es OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, C_1-C_4 -alcoxi, alcoxi C_1-C_4 -

alquilo C₁-C₄, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂N(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, (CH₂)_p-N(C₁-C₆-alquil)₂, en donde p es 2, 3 ó 4.

R^y es de manera particularmente preferible F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F o alquilo C₁-C₃.

5 Por otro lado, los radicales R^{x4}, R^{ya}, R^{wa}, R^{E1a}, R^{yb}, R^{wb}, R^{E1b}, R^{yd}, R^{wd}, R^{E1d}, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{y1}, R^{w1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{y2}, R^{w2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{y3}, R^{w3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{y4}, R^{w4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{y5}, R^{w5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, R^{y6}, R^{w6}, R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, R^{y7} y R^{w7} tienen, a menos que se indique lo contrario, independientemente entre sí, preferentemente uno de los siguientes significados:

R^{x4}: hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

R^{ya}, R^{wa}, R^{E1a} independientemente entre sí: alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄.

10 R^{yb}, R^{wb}, R^{E1b} independientemente entre sí: halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄.

R^{yd}, R^{wd}, R^{E1d} independientemente entre sí: F, Cl, OH, COOH, C(O)NH₂, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₄, CO-O-alquilo C₁-C₄, NH-alquilo C₁-C₄, NH-C(O)alquilo C₁-C₄ o SO₂-alquilo C₁-C₄.

15 R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{y1}, R^{w1} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄.

20 R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{y2}, R^{w2} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄.

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{y3}, R^{w3} independientemente entre sí: hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

25 o R^{a2} con R^{a3} (y de igual manera R^{b2} con R^{b3}, R^{c2} con R^{c3}, R^{y2} con R^{y3} y R^{w2} con R^{w3}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄.

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{y4}, R^{w4} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄.

30 R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{y5}, R^{w5} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes los que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄.

35 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, R^{y6}, R^{w6} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes los cuales se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄.

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, R^{y7}, R^{w7} independientemente entre sí: hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

40 o R^{a6} con R^{a7} (y de igual manera R^{b6} con R^{b7}, R^{c6} con R^{c7}, R^{y6} con R^{y7} y R^{w6} con R^{w7}) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄.

45 Los compuestos de fórmula general I-a', que se indican en las tablas 1 a 20 a continuación, y sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, representan por sí mismos realizaciones preferidas de la presente invención. Los significados para R¹, R² y W indicados en la tabla A a continuación, representan realizaciones de la invención que son igualmente preferidos, independientemente entre sí y especialmente en combinación.

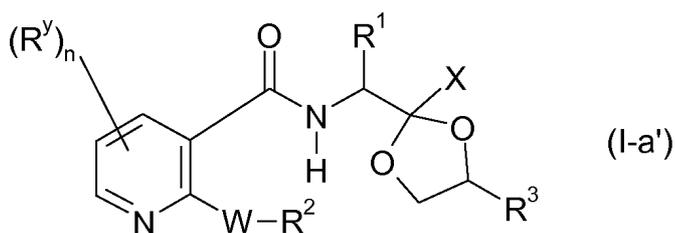


Tabla 1

Los compuestos de fórmula I-a' en donde $n = 0$, es decir $(R^y)_n$ está ausente, X es carbamoilo, R^3 es hidrógeno y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

5 Tabla 2

Los compuestos de fórmula I-a' en donde X es carbamoilo, R^3 es hidrógeno, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 3

10 Los compuestos de fórmula I-a' en donde X es carbamoilo, R^3 es hidrógeno, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 4

Los compuestos de fórmula I-a' en donde X es carbamoilo, R^3 es hidrógeno, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 5

15 Los compuestos de fórmula I-a' en donde X es carbamoilo, R^3 es hidrógeno, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 6

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R^3 es hidrógeno, X es -C(O)NHCH₃, $n = 0$, es decir $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

20 Tabla 7

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R^3 es hidrógeno, X es -C(O)NHCH₃, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 8

25 Los compuestos de fórmula I-a' en donde R^3 es hidrógeno, X es -C(O)NHCH₃, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 9

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R^3 es hidrógeno, X es -C(O)NHCH₃, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 10

30 Los compuestos de fórmula I-a' en donde R^3 es hidrógeno, X es -C(O)NHCH₃, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 11

ES 2 387 450 T3

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es carbamoilo, n = 0, es decir (R^y)_n está ausente, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 12

5 Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-F, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 13

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-Cl, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 14

10 Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-CN, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 15

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-CH₃, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

15 Tabla 16

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es -C(O)NHCH₃, n = 0, es decir (R^y)_n está ausente, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 17

20 Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es -C(O)NHCH₃, (R^y)_n es 5-F, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 18

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es -C(O)NHCH₃, (R^y)_n es 5-Cl, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 19

25 Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es -C(O)NHCH₃, (R^y)_n es 5-CN, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

Tabla 20

Los compuestos de fórmula I-a' en donde R³ es metilo, X es -C(O)NHCH₃, (R^y)_n es 5-CH₃, y la combinación de R¹, R² y W para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la tabla A.

30

Tabla A

N.º	R ¹	R ²	W
A-1	n-Butilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-2	n-Butilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-3	n-Butilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-4	n-Butilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-5	n-Butilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-6	n-Butilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-7	n-Butilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-8	n-Butilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-9	n-Butilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-10	n-Butilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-11	n-Butilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-12	n-Butilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-13	n-Butilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-14	n-Butilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-15	n-Butilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-16	n-Butilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-17	n-Butilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-18	n-Butilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-19	n-Butilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-20	n-Butilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-21	n-Butilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-22	n-Butilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-23	n-Butilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-24	n-Butilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-25	n-Butilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-26	n-Butilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-27	n-Butilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-28	n-Butilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-29	n-Butilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-30	n-Butilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-31	n-Butilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-32	n-Butilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-33	n-Butilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-34	n-Butilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-35	n-Butilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-36	n-Butilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-37	n-Butilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-38	n-Butilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-39	n-Butilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-40	n-Butilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-41	n-Butilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-42	n-Butilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-43	n-Butilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-44	Isobutilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-45	Isobutilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-46	Isobutilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-47	Isobutilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-48	Isobutilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-49	Isobutilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-50	Isobutilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-51	Isobutilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-52	Isobutilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-53	Isobutilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-54	Isobutilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-55	Isobutilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-56	Isobutilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-57	Isobutilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-58	Isobutilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-59	Isobutilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-60	Isobutilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-61	Isobutilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-62	Isobutilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-63	Isobutilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-64	Isobutilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-65	Isobutilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-66	Isobutilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-67	Isobutilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-68	Isobutilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-69	Isobutilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-70	Isobutilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-71	Isobutilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-72	Isobutilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-73	Isobutilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-74	Isobutilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-75	Isobutilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-76	Isobutilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-77	Isobutilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-78	Isobutilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-79	Isobutilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-80	Isobutilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-81	Isobutilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-82	Isobutilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-83	Isobutilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-84	Isobutilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-85	Isobutilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-86	Isobutilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-87	Bencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-88	Bencilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-89	Bencilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-90	Bencilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-91	Bencilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-92	Bencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-93	Bencilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-94	Bencilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-95	Bencilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-96	Bencilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-97	Bencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-98	Bencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-99	Bencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-100	Bencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-101	Bencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-102	Bencilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-103	Bencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-104	Bencilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-105	Bencilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-106	Bencilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-107	Bencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-108	Bencilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-109	Bencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-110	Bencilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-111	Bencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-112	Bencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-113	Bencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-114	Bencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-115	Bencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-116	Bencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-117	Bencilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-118	Bencilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-119	Bencilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-120	Bencilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-121	Bencilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-122	Bencilo	3,5-Diclorofenilo	W1a(m = 0)
A-123	Bencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-124	Bencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-125	Bencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-126	Bencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-127	Bencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-128	Bencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-129	Bencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-130	4-Clorobencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-131	4-Clorobencilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-132	4-Clorobencilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-133	4-Clorobencilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-184	4-Clorobencilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-135	4-Clorobencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-136	4-Clorobencilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-137	4-Clorobencilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-138	4-Clorobencilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-139	4-Clorobencilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-140	4-Clorobencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-141	4-Clorobencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-142	4-Clorobencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-143	4-Clorobencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-144	4-Clorobencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-145	4-Clorobencilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-146	4-Clorobencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-147	4-Clorobencilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-148	4-Clorobencilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-149	4-Clorobencilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-150	4-Clorobencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-151	4-Clorobencilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-152	4-Clorobencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-153	4-Clorobencilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-154	4-Clorobencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-155	4-Clorobencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-156	4-Clorobencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-157	4-Clorobencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-158	4-Clorobencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-159	4-Clorobencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-160	4-Clorobencilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0.)
A-161	4-Clorobencilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-162	4-Clorobencilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-163	4-Clorobencilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-164	4-Clorobencilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-165	4-Clorobencilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-166	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-167	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-168	4-Clorobencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-169	4-Clorobencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-170	4-Clorobencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-171	4-Clorobencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-172	4-Clorobencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-173	4-Fluorobencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-174	4-Fluorobencilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-175	4-Fluorobencilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-176	4-Fluorobencilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-177	4-Fluorobencilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-178	4-Fluorobencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-179	4-Fluorobencilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-180	4-Fluorobencilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-181	4-Fluorobencilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-182	4-Fluorobencilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-183	4-Fluorobencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-184	4-Fluorobencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-185	4-Fluorobencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-186	4-Fluorobencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-187	4-Fluorobencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-188	4-Fluorobencilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-189	4-Fluorobencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-190	4-Fluorobencilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-191	4-Fluorobencilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-192	4-Fluorobencilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-193	4-Fluorobencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-194	4-Fluorobencilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-195	4-Fluorobencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-196	4-Fluorobencilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-197	4-Fluorobencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-198	4-Fluorobencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-199	4-Fluorobencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-200	4-Fluorobencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-201	4-Fluorobencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-202	4-Fluorobencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-203	4-Fluorobencilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-204	4-Fluorobencilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-205	4-Fluorobencilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-206	4-Fluorobencilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-207	4-Fluorobencilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-208	4-Fluorobencilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-209	4-Fluorobencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-210	4-Fluorobencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-211	4-Fluorobencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-212	4-Fluorobencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-213	4-Fluorobencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-214	4-Fluorobencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-215	4-Fluorobencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-216	4-Metoxibencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-217	4-Metoxibencilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-218	4-Metoxibencilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-219	4-Metoxibencilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-220	4-Metoxibencilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-221	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-222	4-Metoxibencilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-223	4-Metoxibencilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-224	4-Metoxibencilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-225	4-Metoxibencilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-226	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-227	4-Metoxibencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-228	4-Metoxibencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-229	4-Metoxibencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-230	4-Metoxibencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-231	4-Metoxibencilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-232	4-Metoxibencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-233	4-Metoxibencilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-234	4-Metoxibencilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-235	4-Metoxibencilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-236	4-Metoxibencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-237	4-Metoxibencilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-238	4-Metoxibencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-239	4-Metoxibencilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-240	4-Metoxibencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-241	4-Metoxibencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-242	4-Metoxibencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-243	4-Metoxibencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-244	4-Metoxibencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-245	4-Metoxibencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-246	4-Metoxibencilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-247	4-Metoxibencilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-248	4-Metoxibencilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-249	4-Metoxibencilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-250	4-Metoxibencilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-251	4-Metoxibencilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-252	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-253	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-254	4-Metoxibencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-255	4-Metoxibencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-256	4-Metoxibencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-257	4-Metoxibencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-258	4-Metoxibencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-259	Ciclohexilmetilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-260	Ciclohexilmetilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-261	Ciclohexilmetilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-262	Ciclohexilmetilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-263	Ciclohexilmetilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-264	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-265	Ciclohexilmetilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-266	Ciclohexilmetilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-267	Ciclohexilmetilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-268	Ciclohexilmetilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-269	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-270	Ciclohexilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-271	Ciclohexilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-272	Ciclohexilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-273	Ciclohexilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-274	Ciclohexilmetilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-275	Ciclohexilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-276	Ciclohexilmetilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-277	Ciclohexilmetilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-278	Ciclohexilmetilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-279	Ciclohexilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-280	Ciclohexilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-281	Ciclohexilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-282	Ciclohexilmetilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-283	Ciclohexilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-284	Ciclohexilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-285	Ciclohexilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-286	Ciclohexilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-287	Ciclohexilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-288	Ciclohexilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-289	Ciclohexilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-290	Ciclohexilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-291	Ciclohexilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-292	Ciclohexilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-293	Ciclohexilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-294	Ciclohexilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-295	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-296	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-297	Ciclohexilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-298	Ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-299	Ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-300	Ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-301	Ciclohexilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-302	2-Tienilmetilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-303	2-Tienilmetilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-304	2-Tienilmetilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-305	2-Tienilmetilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-306	2-Tienilmetilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-307	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-308	2-Tienilmetilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-309	2-Tienilmetilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-310	2-Tienilmetilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-311	2-Tienilmetilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-312	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-313	2-Tienilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-314	2-Tienilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-315	2-Tienilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-316	2-Tienilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-317	2-Tienilmetilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-318	2-Tienilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-319	2-Tienilmetilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-320	2-Tienilmetilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-321	2-Tienilmetilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-322	2-Tienilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-323	2-Tienilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-324	2-Tienilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-325	2-Tienilmetilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-326	2-Tienilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-327	2-Tienilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-328	2-Tienilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-329	2-Tienilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-330	2-Tienilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-331	2-Tienilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-332	2-Tienilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-333	2-Tienilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-334	2-Tienilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-335	2-Tienilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-336	2-Tienilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-337	2-Tienilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-338	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-339	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-340	2-Tienilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-341	2-Tienilmetilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-342	2-Tienilmetilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-343	2-Tienilmetilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-344	2-Tienilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-345	Piridin-3-ilmetilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-346	Piridin-3-ilmetilo	2-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-347	Piridin-3-ilmetilo	2-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-348	Piridin-3-ilmetilo	2-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-349	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-350	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-351	Piridin-3-ilmetilo	3-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-352	Piridin-3-ilmetilo	3-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-353	Piridin-3-ilmetilo	3-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-354	Piridin-3-ilmetilo	3-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-355	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-356	Piridin-3-ilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-357	Piridin-3-ilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-358	Piridin-3-ilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-359	Piridin-3-ilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-360	Piridin-3-ilmetilo	4-Metilfenilo	W1a (m = 0)
A-361	Piridin-3-ilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-362	Piridin-3-ilmetilo	4-Metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-363	Piridin-3-ilmetilo	4-Clorofenilo	W1a (m = 0)
A-364	Piridin-3-ilmetilo	4-Fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-365	Piridin-3-ilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-366	Piridin-3-ilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-367	Piridin-3-ilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-368	Piridin-3-ilmetilo	4-Cianofenilo	W1a (m = 0)
A-369	Piridin-3-ilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-370	Piridin-3-ilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-371	Piridin-3-ilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-372	Piridin-3-ilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-373	Piridin-3-ilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-374	Piridin-3-ilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1a (m = 0)
A-375	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-376	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-377	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-378	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-379	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-380	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-381	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-382	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-383	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1a (m = 0)
A-384	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-385	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-386	Piridin-3-ilmetilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-387	Piridin-3-ilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-388	n-Butilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-389	n-Butilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-390	n-Butilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-391	n-Butilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-392	n-Butilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-393	n-Butilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-394	n-Butilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-395	n-Butilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-396	n-Butilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-397	n-Butilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-398	n-Butilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-399	n-Butilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-400	n-Butilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-401	n-Butilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-402	n-Butilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-403	n-Butilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-404	n-Butilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-405	n-Butilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-406	n-Butilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-407	n-Butilo	4-Fluorofenilo	W1b(m =0)
A-408	n-Butilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-409	n-Butilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-41.0	n-Butilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-411	n-Butilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-412	n-Butilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-413	n-Butilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-414	n-Butilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-415	n-Butilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-416	n-Butilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-417	n-Butilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-418	n-Butilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-419	n-Butilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-420	n-Butilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-421	n-Butilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-422	n-Butilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-423	n-Butilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-424	n-Butilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-425	n-Butilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-426	n-Butilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-427	n-Butilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-428	n-Butilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-429	n-Butilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-430	n-Butilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-431	Isobutilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-432	Isobutilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-433	Isobutilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-434	Isobutilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-435	Isobutilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-436	Isobutilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-437	Isobutilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-438	Isobutilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-439	Isobutilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-440	Isobutilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-441	Isobutilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-442	Isobutilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-443	Isobutilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-444	Isobutilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-445	Isobutilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-446	Isobutilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-447	Isobutilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-448	Isobutilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-449	Isobutilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-450	Isobutilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-451	Isobutilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-452	Isobutilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-453	Isobutilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-454	Isobutilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-455	Isobutilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-456	Isobutilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-457	Isobutilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-458	Isobutilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-459	Isobutilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-460	Isobutilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-461	Isobutilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-462	Isobutilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-463	Isobutilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-464	Isobutilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-465	Isobutilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-466	Isobutilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-467	Isobutilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-468	Isobutilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-469	Isobutilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-470	Isobutilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-471	Isobutilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-472	Isobutilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-473	Isobutilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-474	Bencilo	Fenilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-475	Bencilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-476	Bencilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-477	Bencilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-478	Bencilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-479	Bencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-480	Bencilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-481	Bencilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-482	Bencilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-483	Bencilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-484	Bencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-485	Bencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-486	Bencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-487	Bencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-488	Bencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-489	Bencilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-490	Bencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-491	Bencilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-492	Bencilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-493	Bencilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-494	Bencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-495	Bencilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-496	Bencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-497	Bencilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-498	Bencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-499	Bencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-500	Bencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-501	Bencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-502	Bencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-503	Bencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-504	Bencilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-505	Bencilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-506	Bencilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-507	Bencilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-508	Bencilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-509	Bencilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-510	Bencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-511	Bencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-512	Bencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-513	Bencilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-514	Bencilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-515	Bencilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-516	Bencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-517	4-Clorobencilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-518	4-Clorobencilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-519	4-Clorobencilo	2-Metoxifenilo	W1b(m = 0)
A-520	4-Clorobencilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-521	4-Clorobencilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-522	4-Clorobencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-523	4-Clorobencilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-524	4-Clorobencilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-525	4-Clorobencilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-526	4-Clorobencilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-527	4-Clorobencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-528	4-Clorobencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-529	4-Clorobencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-530	4-Clorobencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-531	4-Clorobencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-532	4-Clorobencilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-533	4-Clorobencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-534	4-Clorobencilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-535	4-Clorobencilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-536	4-Clorobencilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-537	4-Clorobencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-538	4-Clorobencilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-539	4-Clorobencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-540	4-Clorobencilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-541	4-Clorobencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-542	4-Clorobencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-543	4-Clorobencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-544	4-Clorobencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-545	4-Clorobencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-546	4-Clorobencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-547	4-Clorobencilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-548	4-Clorobencilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-549	4-Clorobencilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-550	4-Clorobencilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-551	4-Clorobencilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-552	4-Clorobencilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-553	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-554	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-555	4-Clorobencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-556	4-Clorobencilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-557	4-Clorobencilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-558	4-Clorobencilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-559	4-Clorobencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-560	4-Metoxibencilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-561	4-Metoxibencilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-562	4-Metoxibencilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-563	4-Metoxibencilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-564	4-Metoxibencilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-565	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-566	4-Metoxibencilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-567	4-Metoxibencilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-568	4-Metoxibencilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-569	4-Metoxibencilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-570	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-571	4-Metoxibencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-572	4-Metoxibencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-573	4-Metoxibencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-574	4-Metoxibencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-575	4-Metoxibencilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-576	4-Metoxibencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-577	4-Metoxibencilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-578	4-Metoxibencilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-579	4-Metoxibencilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-580	4-Metoxibencilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-581	4-Metoxibencilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-582	4-Metoxibencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-583	4-Metoxibencilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-584	4-Metoxibencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-585	4-Metoxibencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-586	4-Metoxibencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-587	4-Metoxibencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-588	4-Metoxibencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-589	4-Metoxibencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-590	4-Metoxibencilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-591	4-Metoxibencilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-592	4-Metoxibencilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-593	4-Metoxibencilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-594	4-Metoxibencilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-585	4-Metoxibencilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-596	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-597	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-598	4-Metoxibencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-599	4-Metoxibencilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-600	4-Metoxibencilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-601	4-Metoxibencilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-602	4-Metoxibencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-603	Ciclohexilmetilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-604	Ciclohexilmetilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-605	Ciclohexilmetilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-606	Ciclohexilmetilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-607	Ciclohexilmetilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-608	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-609	Ciclohexilmetilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-610	Ciclohexilmetilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-611	Ciclohexilmetilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-612	Ciclohexilmetilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-613	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-614	Ciclohexilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-615	Ciclohexilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-616	Ciclohexilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-617	Ciclohexilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-618	Ciclohexilmetilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-619	Ciclohexilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-620	Ciclohexilmetilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-621	Ciclohexilmetilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-622	Ciclohexilmetilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-623	Ciclohexilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-624	Ciclohexilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-625	Ciclohexilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-626	Ciclohexilmetilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-627	Ciclohexilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-628	Ciclohexilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-629	Ciclohexilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-630	Ciclohexilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-631	Ciclohexilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-632	Ciclohexilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-633	Ciclohexilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-634	Ciclohexilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-635	Ciclohexilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-636	Ciclohexilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-637	Ciclohexilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-638	Ciclohexilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-639	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-640	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-641	Ciclohexilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-642	Ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-643	Ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-644	Ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-645	Ciclohexilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-646	2-Tienilmetilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-647	2-Tienilmetilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-648	2-Tienilmetilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-649	2-Tienilmetilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-650	2-Tienilmetilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-651	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-652	2-Tienilmetilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-653	2-Tienilmetilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-654	2-Tienilmetilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-655	2-Tienilmetilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-656	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-657	2-Tienilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-658	2-Tienilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-659	2-Tienilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-660	2-Tienilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-661	2-Tienilmetilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-662	2-Tienilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-663	2-Tienilmetilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-664	2-Tienilmetilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-665	2-Tienilmetilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-666	2-Tienilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-667	2-Tienilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-668	2-Tienilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-669	2-Tienilmetilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

A-670	2-Tienilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-671	2-Tienilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-672	2-Tienilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-673	2-Tienilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-674	2-Tienilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-675	2-Tienilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-676	2-Tienilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-677	2-Tienilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-678	2-Tienilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-679	2-Tienilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-680	2-Tienilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-681	2-Tienilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-682	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-683	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-684	2-Tienilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-685	2-Tienilmetilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-686	2-Tienilmetilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-687	2-Tienilmetilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-688	2-Tienilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-689	Piridin-3-ilmetilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-690	Piridin-3-ilmetilo	2-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-691	Piridin-3-ilmetilo	2-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-692	Piridin-3-ilmetilo	2-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-693	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-694	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-695	Piridin-3-ilmetilo	3-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-696	Piridin-3-ilmetilo	3-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-697	Piridin-3-ilmetilo	3-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-698	Piridin-3-ilmetilo	3-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-699	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-700	Piridin-3-ilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-701	Piridin-3-ilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-702	Piridin-3-ilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-703	Piridin-3-ilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-704	Piridin-3-ilmetilo	4-Metilfenilo	W1b (m = 0)
A-705	Piridin-3-ilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-706	Piridin-3-ilmetilo	4-Metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-707	Piridin-3-ilmetilo	4-Clorofenilo	W1b (m = 0)
A-708	Piridin-3-ilmetilo	4-Fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-709	Piridin-3-ilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-710	Piridin-3-ilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-711	Piridin-3-ilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-712	Piridin-3-ilmetilo	4-Cianofenilo	W1b (m = 0)
A-713	Piridin-3-ilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-714	Piridin-3-ilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-715	Piridin-3-ilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-716	Piridin-3-ilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-717	Piridin-3-ilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-718	Piridin-3-ilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W1b (m = 0)
A-719	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-720	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-721	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-722	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-723	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-724	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-725	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-726	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-727	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W1b (m = 0)
A-728	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-729	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-730	Piridin-3-ilmetilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-731	Piridin-3-ilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-732	n-Butilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-733	n-Butilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-734	n-Butilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-735	n-Butilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-736	n-Butilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-737	n-Butilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-738	n-Butilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-739	n-Butilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-740	n-Butilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-741	n-Butilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-742	n-Butilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-743	n-Butilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-744	n-Butilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-745	n-Butilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-746	n-Butilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-747	n-Butilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-748	n-Butilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-749	n-Butilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-750	n-Butilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-751	n-Butilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-752	n-Butilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-753	n-Butilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-754	n-Butilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-755	n-Butilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-756	n-Butilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-757	n-Butilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-758	n-Butilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-759	n-Butilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-760	n-Butilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-761	n-Butilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-762	n-Butilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-763	n-Butilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-764	n-Butilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-765	n-Butilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-766	n-Butilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-767	n-Butilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-768	n-Butilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-769	n-Butilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-770	n-Butilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-771	n-Butilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-772	n-Butilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-773	n-Butilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-774	n-Butilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-775	Isobutilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-776	Isobutilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-777	Isobutilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-778	Isobutilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-779	Isobutilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-780	Isobutilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-781	Isobutilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-782	Isobutilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-783	Isobutilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-784	Isobutilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-785	Isobutilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-786	Isobutilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-787	Isobutilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-788	Isobutilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-789	Isobutilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-790	Isobutilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-791	Isobutilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-792	Isobutilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-793	Isobutilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-794	Isobutilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-795	Isobutilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-796	Isobutilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-797	Isobutilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-798	Isobutilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-799	Isobutilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-800	Isobutilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-801	Isobutilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-802	Isobutilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-803	Isobutilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-804	Isobutilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-805	Isobutilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-806	Isobutilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-807	Isobutilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-808	Isobutilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-809	Isobutilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-810	Isobutilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-811	Isobutilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-812	Isobutilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-813	Isobutilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-814	Isobutilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-815	Isobutilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-816	Isobutilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-817	Isobutilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-818	Bencilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-819	Bencilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-820	Bencilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-821	Bencilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-822	Bencilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-823	Bencilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-824	Bencilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-825	Bencilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-826	Bencilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-827	Bencilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-828	Bencilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-829	Bencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-830	Bencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-831	Bencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-832	Bencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-833	Bencilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-834	Bencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-835	Bencilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-836	Bencilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-837	Bencilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-838	Bencilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-839	Bencilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-840	Bencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-841	Bencilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-842	Bencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-843	Bencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-844	Bencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-845	Bencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-846	Bencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-847	Bencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-848	Bencilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-849	Bencilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-850	Bencilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-851	Bencilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-852	Bencilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-853	Bencilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-854	Bencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-855	Bencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-856	Bencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-857	Bencilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-858	Bencilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-859	Bencilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-860	Bencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-861	4-Clorobencilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-862	4-Clorobencilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-863	4-Clorobencilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-864	4-Clorobencilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-865	4-Clorobencilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-866	4-Clorobencilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-867	4-Clorobencilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-868	4-Clorobencilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-869	4-Clorobencilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-870	4-Clorobencilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-871	4-Clorobencilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-872	4-Clorobencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-873	4-Clorobencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-874	4-Clorobencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-875	4-Clorobencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-876	4-Clorobencilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-877	4-Clorobencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-878	4-Clorobencilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-879	4-Clorobencilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-880	4-Clorobencilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-881	4-Clorobencilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-882	4-Clorobencilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-883	4-Clorobencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-884	4-Clorobencilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-885	4-Clorobencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-886	4-Clorobencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-887	4-Clorobencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-888	4-Clorobencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-889	4-Clorobencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-890	4-Clorobencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-891	4-Clorobencilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-892	4-Clorobencilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-893	4-Clorobencilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-894	4-Clorobencilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-895	4-Clorobencilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-896	4-Clorobencilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-897	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-898	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-899	4-Clorobencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-900	4-Clorobencilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-901	4-Clorobencilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-902	4-Clorobencilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-903	4-Clorobencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-904	4-Metoxibencilo	Fenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-905	4-Metoxibencilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-906	4-Metoxibencilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-907	4-Metoxibencilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-908	4-Metoxibencilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-909	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-910	4-Metoxibencilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-911	4-Metoxibencilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-912	4-Metoxibencilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-913	4-Metoxibencilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-914	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-915	4-Metoxibencilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-916	4-Metoxibencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-917	4-Metoxibencilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-918	4-Metoxibencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-919	4-Metoxibencilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-920	4-Metoxibencilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-921	4-Metoxibencilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-922	4-Metoxibencilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-923	4-Metoxibencilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-924	4-Metoxibencilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-925	4-Metoxibencilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-926	4-Metoxibencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-927	4-Metoxibencilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-928	4-Metoxibencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-929	4-Metoxibencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-930	4-Metoxibencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-931	4-Metoxibencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-932	4-Metoxibencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-933	4-Metoxibencilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-934	4-Metoxibencilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-935	4-Metoxibencilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-936	4-Metoxibencilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-937	4-Metoxibencilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-938	4-Metoxibencilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-939	4-Metoxibencilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-940	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-941	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-942	4-Metoxibencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-943	4-Metoxibencilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-944	4-Metoxibencilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-945	4-Metoxibencilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-946	4-Metoxibencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-947	Ciclohexilmetilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-948	Ciclohexilmetilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-949	Ciclohexilmetilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-950	Ciclohexilmetilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-951	Ciclohexilmetilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-952	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-953	Ciclohexilmetilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-954	Ciclohexilmetilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-955	Ciclohexilmetilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-956	Ciclohexilmetilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-957	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-958	Ciclohexilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-959	Ciclohexilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-960	Ciclohexilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-961	Ciclohexilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-962	Ciclohexilmetilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-963	Ciclohexilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-964	Ciclohexilmetilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-965	Ciclohexilmetilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-966	Ciclohexilmetilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-967	Ciclohexilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-968	Ciclohexilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-969	Ciclohexilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-970	Ciclohexilmetilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-971	Ciclohexilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-972	Ciclohexilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-973	Ciclohexilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-974	Ciclohexilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-975	Ciclohexilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-976	Ciclohexilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-977	Ciclohexilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-978	Ciclohexilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-979	Ciclohexilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-980	Ciclohexilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-981	Ciclohexilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-982	Ciclohexilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

A-983	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-984	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-985	Ciclohexilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-986	Ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-987	Ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-988	Ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-989	Ciclohexilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-990	2-Tienilmetilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-991	2-Tienilmetilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-992	2-Tienilmetilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-993	2-Tienilmetilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-994	2-Tienilmetilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-995	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-996	2-Tienilmetilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-997	2-Tienilmetilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-998	2-Tienilmetilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-999	2-Tienilmetilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1000	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-1001	2-Tienilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-1002	2-Tienilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1003	2-Tienilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1004	2-Tienilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1005	2-Tienilmetilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-1006	2-Tienilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1007	2-Tienilmetilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-1008	2-Tienilmetilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-1009	2-Tienilmetilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1010	2-Tienilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-1011	2-Tienilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-1012	2-Tienilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-1013	2-Tienilmetilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-1014	2-Tienilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1015	2-Tienilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1016	2-Tienilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1017	2-Tienilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1018	2-Tienilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1019	2-Tienilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1020	2-Tienilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1021	2-Tienilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1022	2-Tienilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-1023	2-Tienilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1024	2-Tienilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1025	2-Tienilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1026	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1027	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1028	2-Tienilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1029	2-Tienilmetilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-1030	2-Tienilmetilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-1031	2-Tienilmetilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-1032	2-Tienilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-1033	Piridin-3-ilmetilo	Fenilo	W2a (m = 0)
A-1034	Piridin-3-ilmetilo	2-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-1035	Piridin-3-ilmetilo	2-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-1036	Piridin-3-ilmetilo	2-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-1037	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1038	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-1039	Piridin-3-ilmetilo	3-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-1040	Piridin-3-ilmetilo	3-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-1041	Piridin-3-ilmetilo	3-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-1042	Piridin-3-ilmetilo	3-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1043	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-1044	Piridin-3-ilmetilo	3-[(Fenilometil)oxi]fenilo	W2a (m = 0)
A-1045	Piridin-3-ilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1046	Piridin-3-ilmetilo	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1047	Piridin-3-ilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1048	Piridin-3-ilmetilo	4-Metilfenilo	W2a (m = 0)
A-1049	Piridin-3-ilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1050	Piridin-3-ilmetilo	4-Metoxifenilo	W2a (m = 0)
A-1051	Piridin-3-ilmetilo	4-Clorofenilo	W2a (m = 0)
A-1052	Piridin-3-ilmetilo	4-Fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1053	Piridin-3-ilmetilo	4-Trifluorometilfenilo	W2a (m = 0)
A-1054	Piridin-3-ilmetilo	4-Dietilaminofenilo	W2a (m = 0)
A-1055	Piridin-3-ilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo	W2a (m = 0)
A-1056	Piridin-3-ilmetilo	4-Cianofenilo	W2a (m = 0)
A-1057	Piridin-3-ilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1058	Piridin-3-ilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1059	Piridin-3-ilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1060	Piridin-3-ilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo	W2a (m = 0)
A-1061	Piridin-3-ilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)

ES 2 387 450 T3

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	W
A-1062	Piridin-3-ilmetilo	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	W2a (m = 0)
A-1063	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1064	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1065	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Difluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1066	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1067	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1068	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Diclorofenilo	W2a (m = 0)
A-1069	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo	W2a (m = 0)
A-1070	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1071	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo	W2a (m = 0)
A-1072	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-2-ilo	W2a (m = 0)
A-1073	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-4-ilo	W2a (m = 0)
A-1074	Piridin-3-ilmetilo	Tien-2-ilo	W2a (m = 0)
A-1075	Piridin-3-ilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W2a (m = 0)
A-1076	n-Butilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1077	n-Butilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1078	n-Butilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1079	n-Butilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1080	Isobutilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1081	Isobutilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1082	Isobutilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1083	Isobutilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1084	Bencilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1085	Bencilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1086	Bencilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1087	Bencilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1088	4-Clorobencilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1089	4-Clorobencilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1090	4-Clorobencilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1091	4-Clorobencilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1092	4-Metoxibencilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1093	4-Metoxibencilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1094	4-Metoxibencilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1095	4-Metoxibencilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1096	Ciclohexilmetilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1097	Ciclohexilmetilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1098	Ciclohexilmetilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1099	Ciclohexilmetilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1100	2-Tienilmetilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	

(continuación)

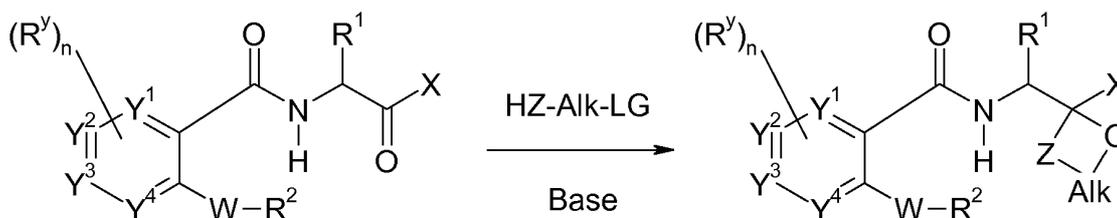
N.º	R ¹	R ²	W
A-1101	2-Tienilmetilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1102	2-Tienilmetilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1103	2-Tienilmetilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1104	Piridin-3-ilmetilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1105	Piridin-3-ilmetilo	1H-Indazol-1-ilo	
A-1106	Piridin-3-ilmetilo	2H-Indazol-2-ilo	
A-1107	Piridin-3-ilmetilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	

5 Los compuestos de la presente invención de fórmula general I y los materiales de partida utilizados para prepararlos pueden prepararse en analogía a procesos conocidos de química orgánica tal como se describen en trabajos convencionales de química orgánica por ejemplo Houben-Weilo, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la bibliografía mencionada en el mismo, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la bibliografía mencionada en el mismo. Los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula general I se preparan de forma conveniente a través de los métodos descritos más adelante y/o en la sección experimental.

15 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula II mediante reacciones convencionales para la transformación de un grupo cetocarbonilo en un cetal cíclico, 1,3-tiocetal o 1-tio-3-oxocetal tal como se describe por ejemplo en J. Chem. Soc. 1993, 115, 8125, Journal of Combinatorial Chemistry (2004), 6(2), 181-195, Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(22), 3472-80 o Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15, 931-938.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula 1, en donde R^{3a} junto con R^{3b} forman un resto Z-Alk-O, siendo Z O o S, pueden prepararse de acuerdo con la reacción ilustrada en el esquema 1:

Esquema 1:

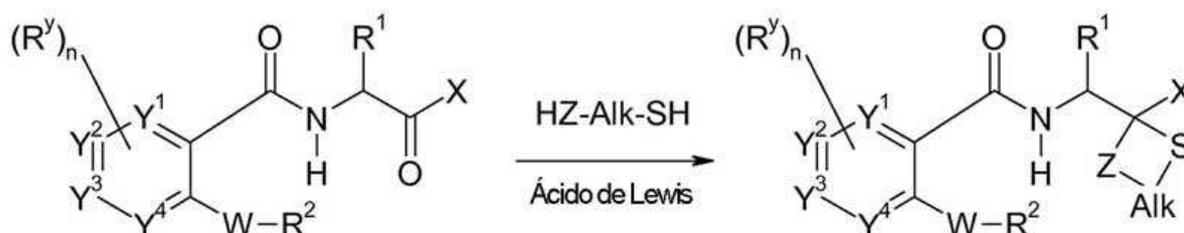


20 En el esquema 1, las variables n, R^y, Y¹, Y², Y³, Y⁴, R¹, R², W, X y Alk son tal como se definen en el presente documento, Z es oxígeno o azufre, LG es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o arilsulfonato o alquilsulfonato R-SO₃⁻, seleccionándose R de alquilo C₁-C₄ y fenilo, estando este último opcionalmente sustituido con 1 ó 2 radicales alquilo C₁-C₄.

25 El compuesto de fórmula II y el compuesto bivalente HZ-Alk-LG se hacen reaccionar preferentemente en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como hidruros de metales alcalinos, por ejemplo NaH o KH, alcoholatos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio y bases orgánicas por ejemplo bases nitrogenadas, en particular aminas terciarias tales como trialkilaminas, arildialquilaminas tales como DMAP (4-dimetilaminopiridina) y preferentemente aminas policíclicas tales como DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) y bases de amidina tales como DBN (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) y DBU (1,6-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno). La reacción se realiza preferentemente en un disolvente orgánico, en particular un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, hexametilfosfortriamida (HMPT), tetrametilurea o N,N-dimetilimidazolinona. La razón molar del compuesto HZ-Alk-LG con respecto al compuesto II es preferentemente de al menos 1:1. Preferentemente, el compuesto HZ-Alk-LG se utiliza en exceso.

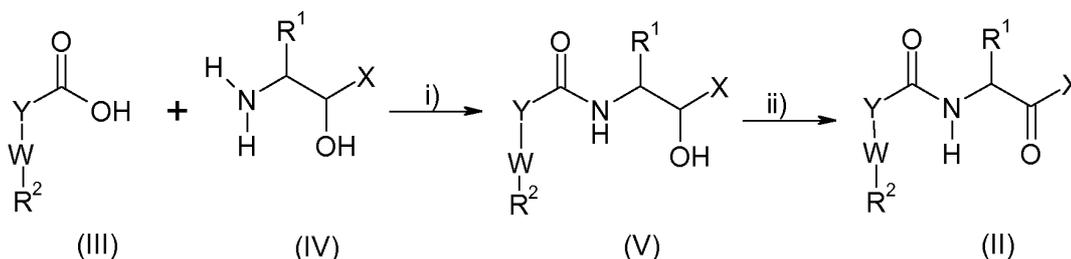
En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula I, en donde R^{3a} junto con R^{3b} forman un resto Z-Alk-S siendo Z O o S, pueden prepararse de acuerdo con la reacción ilustrada en el esquema 2:

Esquema 2:

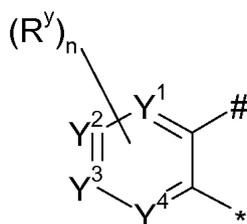


- 5 En el esquema 2, las variables n , R^y , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^1 , R^2 , W , X y Alk son tal como se define en la presente invención. Z es oxígeno o azufre. El ácido de Lewis es preferentemente BF_3 o un complejo de éter BF_3 tal como $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$. La reacción puede realizarse en analogía a las reacciones descritas en Journal of Combinatorial Chemistry (2004), 6(2), 181-195, Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(22), 3472-80 o Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15, 931-938.
- 10 Los compuestos de partida de fórmula II se han descrito en el documento PCT/EP2007/064617 o pueden prepararse en analogía a los esquemas y métodos descritos en el documento WO 99/54305, págs. 6 a 10. En el esquema 3 se ilustra un acceso importante a los compuestos de fórmula II:

Esquema 3:



- 15 En el esquema 3 y en los siguientes esquemas, R^1 , R^2 , W y X presentan los significados antes mencionados. Y representa un grupo



en donde n , R^y , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 son tal como se define en la presente invención y en donde * indica el punto de adhesión a W , en tanto que # indica el punto de adhesión al grupo carbonilo.

- 20 En un primer paso i), se convierte un ácido carboxílico III mediante reacción con un aminoalcohol IV en una hidroxiamida V correspondiente. En este sentido, se utilizan habitualmente métodos de acoplamiento de péptidos convencionales tal como se describe por ejemplo en R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972 a 976, o en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, E5, capítulo V. Puede ser conveniente activar primero el ácido carboxílico III. Para este propósito, por ejemplo, se hace reaccionar el ácido carboxílico III con una carbodiimida tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBT), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster IIa activado. Puede ser conveniente además preparar el éster IIIa activado en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. El éster IIIa activado se hace reaccionar posteriormente con el aminoalcohol de fórmula IV o su sal de hidroháluro para proporcionar la

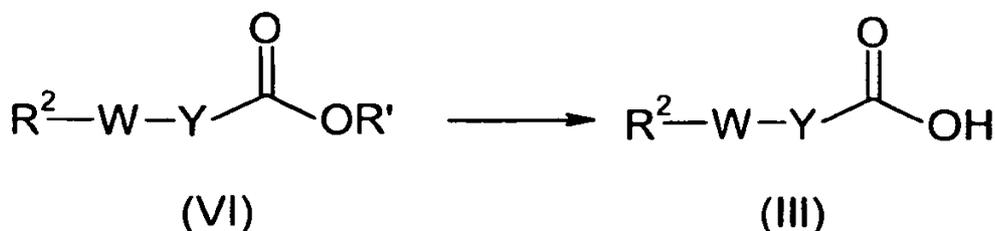
hidroxiamida V. La reacción tiene lugar normalmente en disolventes inertes anhidros tales como hidrocarburos clorados, por ejemplo, diclorometano o dicloroetano, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o carboxamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. El paso i) se lleva a cabo habitualmente a temperaturas en el intervalo de desde -20°C hasta +25°C.

5 Posteriormente, en un segundo paso ii), el compuesto de hidroxiamida V se oxida al compuesto de carboxamida II. Para esto son adecuadas diversas reacciones de oxidación convencionales (véase R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, página 604 y siguientes) tales como, por ejemplo, oxidación de Swern y oxidaciones análogas a Swern (TT. Tidwell, *Synthesis* 1990, págs. 857 a 870) u oxidación de Pfitzner-Moffatt. Agentes de oxidación adecuados son dimetilsulfóxido (DMSO) en combinación con dicitclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetilsulfóxido en combinación con el complejo piridina-SO₃ o dimetilsulfóxido en combinación con cloruro de oxalilo, hipocloruro de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-2929) o el reactivo de Dess-Martin (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155). Dependiendo del agente de oxidación utilizado, la oxidación del compuesto de hidroxiamida V tiene lugar a temperaturas de desde -50 hasta +25°C.

15 Los compuestos de fórmula II en donde X es -C(O)N(R^{x4})-(alquilen C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3} o es -C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3} en donde R^{x2}, R^{x3} y R^{x4} tienen los significados antes mencionados pueden prepararse adicionalmente haciendo reaccionar compuestos de fórmula II en donde X es COOH con compuestos de hidrazina de fórmula NH(R^{x4})NR^{x2}R^{x3} o diaminas de fórmula NH(R^{x4})-(alquilen C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3}. La reacción puede llevarse a cabo en analogía al paso i) en el esquema 1.

20 Los aminoalcoholes IV pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía (para derivados de ácido hidroxiaminocarboxílico, véanse por ejemplo S. L. Harbenson *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-2929 o J. P. Burkhardt *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3433-3436) o en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos de preparación.

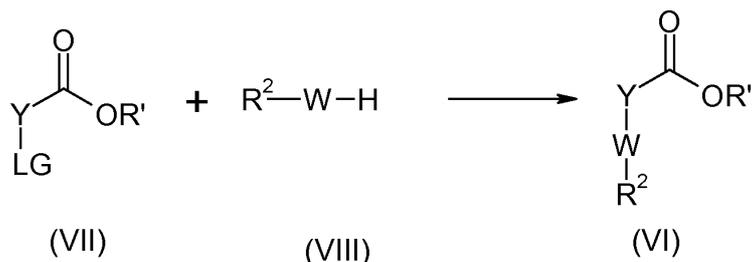
25 El ácido carboxílico II puede prepararse hidrolizando el éster carboxílico VI con ácidos o bases en condiciones generalmente habituales. La hidrólisis tiene lugar preferentemente con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos o de metales de alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio acuoso o en una mezcla de agua y disolventes orgánicos, por ejemplo, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas tales como de 25 a 100°C.



30 En las fórmulas III y VI, R², W y Y tienen los significados antes mencionados. En la fórmula VI, R' es alquilo, preferentemente alquiloC₁-C₆.

El éster carboxílico de fórmula VI puede obtenerse convenientemente haciendo reaccionar el éster carboxílico de fórmula general VII con un compuesto de imidazol o pirazol VIII, véase el esquema 4.

35 Esquema 4:



En el esquema 4, LG representa un grupo saliente desplazable de forma nucleofílica. Ejemplos de grupos salientes desplazables de forma nucleofílica adecuados son halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o tosilato. R' es alquilo,

preferentemente alquilo C₁-C₆. R², Y y W tienen los significados antes mencionados.

Tal como se muestra en el esquema 4, se hace reaccionar un éster VII con un compuesto de imidazol o pirazol apropiado de fórmula VIII. La reacción se lleva a cabo habitualmente en condiciones convencionales en presencia de una base en un disolvente inerte a temperatura elevada. Puede ser conveniente cuando sea apropiado llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal de transición, en particular de un metal del grupo 10 u 11 de la tabla periódica.

La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura elevada sin diluyente o en un disolvente inerte tal como en éter, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, carboxamidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno u o-, m- o p-xileno. La reacción tiene lugar en presencia de bases orgánicas o inorgánicas de un éter corona. Bases inorgánicas adecuadas son amidas de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como amida de sodio, carbonatos de metales alcalino o de metales de alcalinotérreos tales como carbonato de potasio o carbonato de cesio o hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. Bases orgánicas adecuadas son aminas terciarias tales como, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina. Un éter corona adecuado es 18-corona-6. Se añade una sal de Cu(I) tal como, por ejemplo, CuI, CuCN, Cu₂O cuando sea apropiado como catalizador (véanse, por ejemplo, los documentos US 4.826.835 y WO 88/00468).

La reacción del éster carboxílico VII con el compuesto de pirazol o imidazol VIII también puede tener lugar mediante N-arilación catalizada por metales de transición tal como se describe por ejemplo por H.J. Cristeau *et al.*, Eur. J. Org. Chem. 2004, págs. 695 a 709, y S. L. Buchwald *et al.*; J. Org. Chem. 2004, 69, páginas 5578 a 5587. La reacción tiene lugar frecuentemente en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal del grupo 10 de la tabla periódica, especialmente en presencia de un compuesto de níquel (II), compuesto de Ni(0), compuesto de Pd(II) o compuesto de P(0). Un ejemplo de un método adecuado es el acoplamiento cruzado de Buchwald.

El acoplamiento cruzado de Buchwald tiene lugar normalmente en presencia de un ligando que contiene fósforo, especialmente de un ligando de fosfina monodentada o bidentada. Ligandos preferidos en el paladio son fosfinas monodentadas o bidentadas voluminosas, tales como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, BINAP (2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) o las fosfinas de Buchwald. El ligando puede estar presente en el compuesto de paladio o puede añadirse por separado. Los compuestos de paladio adecuados incluyen tris(dibencilidenediacetona)dipaladio(0), cloruro de bis(o-tolil)fosfina de paladio(II) y acetato de paladio(II). El acoplamiento cruzado de Buchwald tiene lugar normalmente en un disolvente orgánico. Disolventes orgánicos adecuados son hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno, hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, dicloroetano, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetil éter de etilenglicol, metil terc-butil éter o amidas tales como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. La reacción de acoplamiento de Buchwald puede llevarse a cabo en condiciones normales o con el uso de microondas.

Los compuestos de imidazol o pirazol VIII pueden comprarse o pueden prepararse mediante métodos convencionales, que se resumen brevemente más adelante, a partir de precursores que pueden obtenerse en el mercado.

Una revisión general de la preparación de imidazoles se encuentra en W. M. Menge, Pharmacology Library 1998, 30, páginas 145 a 158. Los compuestos de imidazol VII utilizados se preparan de manera particularmente conveniente a través del método descrito por Bredereck *et al.* (Chem. Ber. 1953, 86, páginas 88 a 96) en donde las alfa-halo o alfa-hidroxi cetonas se hacen reaccionar con formamida (habitualmente con calentamiento) para proporcionar los imidazoles VII.

Se describen métodos generales para preparar pirazoles de fórmula general VIII por ejemplo en R. Fusco en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings", Wiley, R. H., editor; Wiley: Nueva York, 1967; vol. 22, páginas 1 a 174; o J. Elguero, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford 1984; vol. 5, páginas 291 a 298. Uno de los métodos más comúnmente utilizados es ciclocondensación de compuestos de 1,3-dicarbonilo o análogos correspondientemente reactivos con hidrazina o derivados de hidrazina sustituidos.

Los pirazoles VIII sustituidos con 3-arilo o 3-hetarilo se preparan de manera particularmente conveniente haciendo reaccionar compuestos de 1-aril- o 1-hetaril-3-dimetilamino-2-propeno con hidrazina en analogía a los procedimientos descritos por ejemplo en M.A. Halcrow *et al.*; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997, páginas 4025 a 4035. Los 1-aril- o 1-hetaril-3-dimetilamino-2-propenos requeridos como material de partida pueden prepararse fácilmente condensando los compuestos de acetilo aromáticos análogos con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (o de forma análoga utilizando el dietil acetal correspondiente). La reacción se lleva a cabo normalmente sin diluyente o en un disolvente inerte tal como por ejemplo dimetilformamida o tolueno, a temperatura elevada. Es particularmente conveniente introducir la energía de activación necesaria para la reacción en la mezcla de reacción también por medio de microondas y llevar a cabo la reacción a presión elevada tal como se describe en A.K. Pleier, Synthesis

2001, 1, páginas 55 a 62.

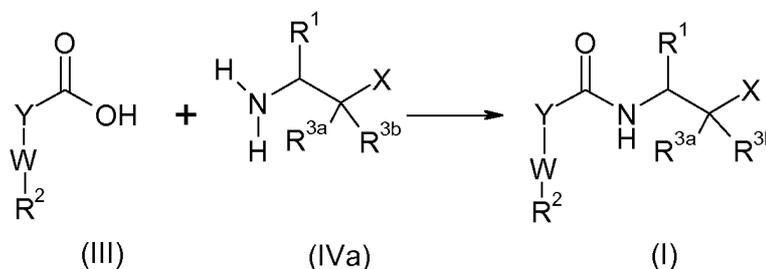
Los pirazoles 4-sustituídos análogos de fórmula general VIII se preparan por ejemplo partiendo de ácidos aril- o hetarilacéticos que se convierten por medio del reactivo de Vilsmeier en los gamma-dimetilamino-2-propenales correspondientes, con reciclado posterior con hidrazina, véase por ejemplo el documento US 4.888.352.

- 5 Una posibilidad general adicional para preparar pirazoles sustituidos de fórmula VIII es el acoplamiento de Suzuki de ácidos pirazolborónicos o ésteres pirazolborónicos adecuados tal como se describe por ejemplo en: N. Zhe *et al.*; J. Med. Chem. 2005, 48 (5), páginas 1569 a 1609; Young *et al.*; J. Med. Chem. 2004, 47 (6), págs. 1547 a 1552; C. Slee *et al.*; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, páginas 3243 a 3253. Una alternativa adecuada también es el acoplamiento de Stille de derivados de pirazol halogenados con organilos de estaño adecuados tal como se describe por ejemplo en J. Eluguero *et al.*; Synthesis 1997, 5, págs. 563 a 566.

La preparación de 1,4-dihidrobenzopirano pirazoles puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos por Chandrasekhar, S. *et al.*; Tetrahedron Letters 2001, 42(37), 6599-6601.

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de forma análoga al método ilustrado en el esquema 5, que está relacionado de forma cercana al método ilustrado en el esquema 3:

- 15 Esquema 5:



- 20 Las mezclas de reacción se someten a tratamiento final en una forma convencional, por ejemplo, mezclando con agua, separando las fases, y cuando es adecuado, purificando los productos brutos mediante cromatografía. Los productos intermedios y productos finales en algunos casos dan como resultado la forma de aceites viscosos, incoloros o de color marrón pálido que están libres de compuestos volátiles o se purifican a presión reducida y a temperatura moderadamente elevada. Si los productos intermedios y productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también puede tener lugar mediante recristalización o digestión.

Si los compuestos individuales I no pueden obtenerse a través de las rutas descritas anteriormente, pueden prepararse mediante derivación de otros compuestos I.

- 25 Los compuestos de fórmula I, sus sales y los tautómeros son por sí mismos inhibidores de calpaína deficientes. De igual manera, los compuestos no inhiben otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S. Generalmente, el valor de K_i para la inhibición de calpaína y otras cisteína proteasas es $> 10 \mu\text{m}$.

- 30 Los compuestos de fórmula I son inesperadamente estables con respecto a la conversión en los compuestos de fórmula II en condiciones *in vitro*. Por ejemplo, en un ambiente ácido acuoso a pH 1 en dioxano/agua, no podía observarse formación importante del compuesto correspondiente de fórmula II incluso después de una semana a una temperatura de 37°C.

- 35 Sin embargo, los compuestos de fórmula II, en los que los compuestos de fórmula I se metabolizan *in vivo*, presentan valores de K_i extremadamente bajos en relación con la inhibición de calpaína, y de esta forma permiten la inhibición eficaz de calpaína, especialmente calpaína I, en niveles con bajo contenido en suero. Los compuestos de fórmula II (y de igual manera sus sales y tautómeros) presentan normalmente valores de K_i en relación con la inhibición de calpaína *in vitro* de $< 500 \text{ nM}$, en particular $< 100 \text{ nM}$ y específicamente $\leq 40 \text{ nM}$. Por tanto, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína.

- 40 Además, los compuestos de fórmula II son inhibidores de calpaína selectivos, es decir, la inhibición de otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S tienen lugar sólo a concentraciones que son claramente superiores que las concentraciones necesarias para la inhibición de calpaína. Por consiguiente, los compuestos de la invención muestran efectos secundarios claramente menores que los compuestos de la técnica

anterior, que son comparativamente no selectivos en relación con la inhibición de calpaína y de igual manera inhiben otras cisteína proteasas.

5 Los compuestos preferidos según la invención, son aquellos que se metabolizan en los compuestos de fórmula II, que tienen una selectividad en relación con la inhibición de catepsina B, expresado en forma de la razón de K_i para la inhibición de catepsina B con respecto a K_i para la inhibición de calpaína de ≥ 10 , en particular ≥ 30 .

Los compuestos preferidos según la invención son aquellos que se metabolizan en los compuestos de fórmula II, que tienen selectividad en relación con la inhibición de catepsina K, expresados en forma de la razón de K_i para la inhibición de catepsina K con respecto a K_i para la inhibición de calpaína de ≥ 10 , en particular ≥ 30 .

10 Los compuestos preferidos según la invención son aquellos que se metabolizan en los compuestos de fórmula II, que tienen selectividad en relación con la inhibición de catepsina L, expresados en forma de la razón de K_i para la inhibición de catepsina L con respecto a K_i para la inhibición de calpaína de ≥ 30 , en particular ≥ 50 .

Los compuestos preferidos según la invención son aquellos que se metabolizan en los compuestos de fórmula II, que tienen selectividad en relación con la inhibición de catepsina S, expresados en forma de la razón de K_i para la inhibición de catepsina S con respecto a K_i para la inhibición de calpaína de ≥ 50 , en particular ≥ 100 .

15 Debido a la capacidad de los compuestos de fórmula I para metabolizarse en los compuestos de fórmula II, que muestran un fuerte efecto inhibitorio sobre la calpaína y una alta selectividad para calpaína mediante comparación con otras proteasas de cisteína, los compuestos de fórmula I, sus tautómeros, y sus sales farmacéuticamente adecuadas son particularmente adecuadas para el tratamiento de un trastorno o de un estado que está asociado con una actividad elevada de calpaína, tal como los descritos por ejemplo en la técnica anterior mencionada en los antecedentes.

20 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína son en particular trastornos neurodegenerativos, especialmente los trastornos neurodegenerativos que se producen como resultado de un déficit crónico de suministro al cerebro, una isquemia (ataque) o un traumatismo tal como traumatismo cerebral, y los trastornos neurodegenerativos de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también esclerosis múltiple y el daño al sistema nervioso asociado con las mismas, especialmente el daño al nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento de los ojos. Por consiguiente, las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren al tratamiento de trastornos neurodegenerativos, especialmente de los trastornos neurodegenerativos mencionados anteriormente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la presente invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades.

25 Los trastornos asociados con actividad de calpaína elevada también incluyen epilepsia. Por consiguiente, las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren al tratamiento de epilepsia en humanos, y al uso de compuestos de la presente invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia.

35 Los trastornos o estados asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen dolor y estados dolorosos. Por consiguiente, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de dolor y estados dolorosos en mamíferos, especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor y estados dolorosos.

40 Los trastornos o estados asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen daño al corazón tras isquemias cardíacas, daño a los riñones tras isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge de proliferación de células de músculo suave, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o reestenosis de vasos sanguíneos tras angioplastia. Por consiguiente, las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren al tratamiento de enfermedades o estados asociados con el daño al corazón tras isquemias cardíacas, daño a los riñones tras isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge a través de la proliferación de células de músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos o reestenosis de vasos sanguíneos después de angioplastia en mamíferos, especialmente en humanos, y al uso de los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros, profármacos y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

50 Ha surgido además el hecho de que la inhibición de calpaína produce efectos citotóxicos en células tumorales. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son adecuados para la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos. Por tanto las realizaciones preferidas de la invención se refieren al uso de los compuestos de la presente invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas en

terapia de tumores y su metástasis, y a su uso para la fabricación de un medicamento para la terapia de tumores y su metástasis.

5 Se ha descubierto además que diversos empeoramientos asociados con un trastorno de VIH, especialmente daño a los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), están mediados por calpaína y por tanto la inhibición de calpaína permite que tales empeoramientos sean tratados o aliviados. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención de fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente adecuadas son adecuados para el tratamiento de pacientes con VIH. Las realizaciones preferidas de la presente invención, se refieren por tanto al uso de los compuestos de la presente invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, especialmente para tratamiento de los
10 empeoramientos provocados por una neurotoxicidad inducida por VIH, y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con VIH.

15 Se ha descubierto además que la liberación de interleucina-I, TNF o péptidos beta-amiloide (A β o A β -péptidos) se puede reducir o inhibir completamente mediante inhibidores de calpaína. Por consiguiente, los empeoramientos o trastornos asociados con un nivel elevado de interleucina-I, TNF o A β pueden tratarse utilizando los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas. Las realizaciones preferidas de la invención se refieren por tanto al uso de los compuestos de la presente invención de fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de empeoramientos o trastornos asociados con un nivel elevado de interleucina-I, TNF o A β tales como reumatismo, artritis reumática y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tales empeoramientos o trastornos.

20 La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas (es decir medicamentos) que comprenden al menos un compuesto de la invención de fórmula I o un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo y, cuando es adecuado, uno o más portadores de fármacos adecuados.

Estos portadores de fármacos se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

25 Los compuestos de la invención de fórmula general I, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente adecuadas de estos compuestos, pueden utilizarse para la fabricación de composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y administrarse a animales o seres humanos en formas de dosis unitaria, mezclados con portadores farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de los empeoramientos o enfermedades anteriores.

30 Las formas de dosis unitarias adecuadas incluyen formas para la administración oral tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones para ingestión oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención pueden usarse en cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

35 Con el objeto de lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del principio activo básico puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

Cada dosis unitaria puede comprender desde 0,05 hasta 5000 mg, preferentemente de 1 a 1000 mg, del principio activo en combinación con un portador farmacéutico. Esta dosis unitaria puede administrarse de 1 a 5 veces al día, de modo que se administre una dosis diaria de desde 0,5 hasta 25 000 mg, preferentemente de 1 a 5000 mg.

40 Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el componente principal se mezcla con un portador farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicón o similares.

Los comprimidos pueden recubrirse con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada o tratarse de otra manera, con el objeto de mostrar una actividad prolongada o retardada, y con el objeto de liberar una cantidad predeterminada en forma continua del principio activo básico.

45 Una preparación en forma de cápsulas de gelatina, se obtiene mezclando el principio activo con un extensor y llevando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en forma de un jarabe o elixir o para la administración en forma de gotas puede comprender principios activos juntos con un edulcorante, el cual es preferentemente metilparabeno o propilparabeno libre de calorías, como antisépticos, un saborizante y un colorante adecuado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender los principios activos mezclados con dispersantes,

agentes de humectación o agentes de suspensión tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores de sabor.

5 Se logra la administración rectal a través del uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se lleva a cabo utilizando suspensiones acuosas, disoluciones de sal isotónica y disoluciones estériles e inyectables que comprenden dispersantes y/o agentes de humectación farmacológicamente adecuados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

El principio activo básico también puede formularse como microcápsulas o liposomas/centrosomas, si es adecuado con uno o más transportadores o aditivos.

10 Además de los compuestos de fórmula general I, sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la presente invención pueden comprender principios activos básicos adicionales que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de empeoramientos o enfermedades indicadas anteriormente.

15 Por tanto la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas en las que una pluralidad de principios activos básicos están presentes juntos, en donde al menos uno de los mismos es un compuesto de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringirla. Dependiendo del manejo de la reacción y la operación, los compuestos de fórmula general I dan como resultado mezclas de la forma carbonilo y los hidratos correspondientes. La conversión en los compuestos de carbonilo puros, generalmente tienen lugar tratando las sustancias con HCl en un solvente inerte.

20 I Ejemplos de preparación

El material de partida del ejemplo 1, es decir N-[3-amino-1-(4-fluorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (a continuación en el presente documento compuesto II-1) corresponde al ejemplo 114 del documento PCT/EP2007/064617.

25 El material de partida del ejemplo 2, es decir N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida (a continuación en el presente documento compuesto II-2) corresponde al ejemplo 83 del documento PCT/EP2007/064617.

El material de partida del ejemplo 3, es decir N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (a continuación en el presente documento compuesto II-3) corresponde al ejemplo 38 del documento PCT/EP2007/064617.

30 **Ejemplo 1:** N-[1-[2-(Aminocarbonil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (compuesto I-1)

35 Se disolvió N-[3-amino-1-(4-fluorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (0,09 g, 0,171 mmol) en dimetilformamida (DMF, 1,7 ml) formando una disolución amarilla clara. Entonces, se añadieron 2-bromoetanol (0,059 ml, 0,838 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,090 ml, 0,598 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción dando como resultado la precipitación del producto deseado. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a de 0-5°C. Se filtró la suspensión a presión reducida, se lavó el precipitado tres veces con agua enfriada con hielo, y posteriormente se secó a 40°C a presión reducida. Se trató el residuo restante (85 mg) con una mezcla de diclorometano/metanol (97:3 v/v) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el precipitado a presión reducida, se lavó con pocas cantidades de diclorometano y posteriormente se secó a 40°C a presión reducida dando como resultado 19 mg de un polvo blanquecino. Pudo obtenerse una cantidad adicional del producto puro deseado mediante cromatografía en columna del filtrado evaporado.

ESI-EM [M+H]⁺= 570,1/572,1

45 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,15 (s, 2H), 6,85-7,00 (m, 3H), 4,76 (s a, 1H), 3,80- 3,95 (m, 3H), 3,71 (s a, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H).

Ejemplo 2: N-{1-[2-(Aminocarbonil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-feniletíl}-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida (compuesto I-2)

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida como un material de partida.

ESI-EM [M+H]= 552,2.

5 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,54 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,99 (s a, 1H), 7,30-7,70 (m, 6H), 6,95-7,30 (m, 6H), 4,80 (s a, 1H), 3,65-4,00 (m, 4H), 2,55-2,95 (m, 2H) a: amplio

Ejemplo 3: N-{1-[2-(Aminocarbonil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-feniletíl}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (compuesto I-3)

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida como material de partida.

10 ESI-EM [M+H]= 502,2.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (dd, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 7H), 6,87 (d, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 3,78-3,94 (m, 3H), 3,68-3,76 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H).

15 Los compuestos de los ejemplos 1 a 3, fueron inesperadamente estables en un ambiente ácido acuoso. Incluso después de una semana a 37°C en un pH de 1, en dioxano/agua, se pudo observar una formación no importante del compuesto correspondiente tal como se determina mediante HPLC MSD.

Ejemplo 4: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 1 en el documento WO2008/080969).

20 **Ejemplo 5:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 2 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 6: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-(4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 3 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 7: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 4 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 8: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 5 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 9: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 6 en el documento WO2008/080969).

35 **Ejemplo 10:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 8 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 11: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 9 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 12: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 10 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 13: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 11 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 14: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 12 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 15: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 13 en el documento WO2008/080969).

20 **Ejemplo 16:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida.

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 14 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 17: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 15 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 18: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-dietilamino-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 16 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 19: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida.

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 17 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 20: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 18 en el documento WO2008/080969).

40 **Ejemplo 21:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(2-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 19 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 22: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(2-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 20 en el documento WO2008/080969).

5 **Ejemplo 23:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(3-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 21 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 24: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(3-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 22 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 25: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-cloro-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 23 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 26: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-5-cloro-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 24 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 27: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-5-cloro-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 25 en el documento WO2008/080969).

25 **Ejemplo 28:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 26 en el documento WO2008/080969).

30 **Ejemplo 29:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-cloro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 27 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 30: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-5-cloro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 28 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 31: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

40 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 29 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 32: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 30 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 33: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 31 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 34: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-5-cloro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 32 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 35: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 33 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 36: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 34 en el documento WO2008/080969).

20 **Ejemplo 37:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 40 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 38: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 41 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 39: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-dietilamino-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 42 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 40: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-dietilaminometil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[4-[(dietilamino)metil]fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 44 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 41: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 45 en el documento WO2008/080969).

40 **Ejemplo 42:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 46 en el documento WO2008/080969)

Ejemplo 43: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-dietilamino-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 47 en el documento WO2008/080969).

5 **Ejemplo 44:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 49 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 45: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-1-(4-clorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 50 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 46: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-fluoro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-fluoro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 51 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 47: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 52 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 48: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 54 en el documento WO2008/080969).

25 **Ejemplo 49:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-tiofen-2-il-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 55 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 50: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 57 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 51: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 58 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 52: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 59 en el documento WO2008/080969).

40 **Ejemplo 53:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-ciano-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-

1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 62 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 54: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4,5-dihidro-benzo[g]indazol-2-il)-nicotinamida

5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-il)nicotinamida (ejemplo 63 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 55: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-piperidin-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-piperidin-1-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 64 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 56: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-ciclohexil-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-1-(ciclohexilmetil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 66 en el documento WO2008/080969).

15 **Ejemplo 57:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-1-(4-clorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 67 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 58: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 69 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 59: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 70 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 60: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 71 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 61: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 74 en el documento WO2008/080969).

35 **Ejemplo 62:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 75 en el documento WO2008/080969).

40 **Ejemplo 63:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 76 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 64: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-indazol-1-il-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 77 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 65: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-indazol-2-il-nicotinamida

- 5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(2H-indazol-2-il)nicotinamida (ejemplo 78 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 66: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

- 10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 79 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 67: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-1-(4-metoxibencil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 80 en el documento WO2008/080969).

- 15 **Ejemplo 68:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-1-(4-metoxibencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida (ejemplo 81 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 69: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-ciano-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

- 20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-ciano-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 82 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 70: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

- 25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (ejemplo 84 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 71: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,6-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

- 30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 85 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 72: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 86 en el documento WO2008/080969).

- 35 **Ejemplo 73:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-isopropil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 87 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 74: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-piridin-3-il-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

- 40 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de clorhidrato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(piridin-3-ilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 88 en el

documento WO2008/080969).

Ejemplo 75: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 90 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 76: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 91 en el documento WO2008/080969).

10 **Ejemplo 77:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 92 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 78: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-o-tolil-pirazol-1-il)-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 93 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 79: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 94 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 80: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,6-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 95 en el documento **WO2008/080969**).

Ejemplo 81: 2-[3-(3-Benciloxi-fenil)-pirazol-1-il]-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 96 en el documento WO2008/080969).

30 **Ejemplo 82:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2,4-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 97 en el documento WO2008/080969).

35 **Ejemplo 83:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 98 en el documento WO2008/080969).

40 **Ejemplo 84:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 99 en el

documento WO2008/080969).

Ejemplo 85: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridin-3-carboxamida (ejemplo 100 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 86: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-imidazol-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 101 en el documento WO2008/080969).

10 **Ejemplo 87:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 102 en el documento WO2008/080969).

15 **Ejemplo 88:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 103 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 89: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 104 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 90: N-((S)-1-[1,3]Dioxolan-2-il-2-fenil-etil)-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[(1S)-1-Formil-2-feniletíl]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 105 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 91: Amida del ácido 2-{2-fenil-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-benzoilamino]-etil}-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)benzamida (ejemplo 106 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 92: N-[(S)-1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[(1S)-3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 107 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 93: N-[(S)-1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[(1S)-3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 108 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 94: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida

40 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 109 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 95: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 110 en el documento WO2008/080969).

5 **Ejemplo 96:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 111 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 97: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,5-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 112 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 98: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 115 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 99: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 116 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 100: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 117 en el documento WO2008/080969).

25 **Ejemplo 101:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 118 en el documento WO2008/080969).

30 **Ejemplo 102:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 119 en el documento WO2008/080969).

35 **Ejemplo 103:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 120 en el documento WO2008/080969).

40 **Ejemplo 104:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[3,5-dimetil-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 121 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 105: N-[2-(4-Bromo-fenil)-1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 122 en el documento WO2008/080969).

5 **Ejemplo 106:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 123 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 107: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{3-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 124 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 108: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 125 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 109: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 126 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 110: N-[2-(4-Benciloxi-fenil)-1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-[(4-[(fenilmetil)oxi]fenil)metil]propil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 127 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 111: 2-(3-Benzoxazol-5-il-pirazol-1-il)-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-[3-(1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 129 en el documento WO2008/080969).

30 **Ejemplo 112:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-[3-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 130 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 113: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-[3-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 131 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 114: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

40 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-2,3-dioxo-1-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]propil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 133 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 115: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-(3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-2,3-dioxopropil)-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 135 en el documento WO2008/080969).

5 **Ejemplo 116:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-2,3-dioxopropil)-2-{{3-{{4-fluoro-2-(metiloxi)fenil}-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 136 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 117: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{{3-{{4-cloro-2-(metiloxi)fenil}-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 139 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 118: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-cloro-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-(8-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 140 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 119: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4,5-dihidro-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-(4,5-dihidro-2H-[1]benzoxepino[5,4-c]pirazol-2-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 141 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 120: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(7-metoxi-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{{7-(metiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 142 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 121: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-isopropil-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

30 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{{8-(1-metiletil)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 144 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 122: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-{{3-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il}-nicotinamida.

35 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{{3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 145 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 123: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{{3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il}-nicotinamida

40 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-1-{{4-fluorofenil}metil}-2,3-dioxopropil}-2-{{3-{{3-(trifluorometil)fenil}-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 147 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 124: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-{{3-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirazol-1-il}-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{{3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil}-2-{{3-{{2,5-bis(metiloxi)fenil}-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 151 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 125: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 152 en el documento de WO2008/080969).

Ejemplo 126: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida.

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-{4-(metiloxi)fenil}metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 153 en el documento de WO2008/080969).

Ejemplo 127: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 154 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 128: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(3-amino-1-{4-(metiloxi)fenil}metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 157 en el documento de WO2008/080969).

Ejemplo 129: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 158 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 130: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-quinolin-8-il-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-quinolin-8-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 160 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 131: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 162 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 132: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 164 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 133: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-difluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-{2-[(difluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 166 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 134: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 168 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 135: N-[2-(4-Bromo-fenil)-1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

5 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-{3-amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 171 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 136: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4H-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridin-3-carboxamida (ejemplo 173 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 137: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(5,5-dioxo-4,5-dihidro-5lambda*6*-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida.

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 174 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 138: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(6-cloro-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(6-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 175 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 139: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-morfolin-4-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

25 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(morfolin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida (ejemplo 177 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 140: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-fluoro-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-fluorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 181 en el documento WO2008/080969).

30 **Ejemplo 141:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(6-etoxi-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[6-(etiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 182 en el documento WO2008/080969).

35 **Ejemplo 142:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-metoxi-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(metiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 183 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 143: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

40 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-cloro-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 184 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 144: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-metil-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 186 en el documento WO2008/080969).

5 **Ejemplo 145:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-4-(metanosulfonilamino-metil)-pirazol-1-il]-nicotinamida.

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-{{(metilsulfonil)amino}metil}-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 187 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 146: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-ciano-2-[3-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida

10 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-ciano-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 188 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 147: N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-ciclohexil-pirazol-1-il)-nicotinamida.

15 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-ciclohexil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 192 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 148: 2-(3-Adamantan-1-il-pirazol-1-il)-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida

20 El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-triciclo[3,3,1,13,7]dec-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (ejemplo 193 en el documento WO2008/080969).

Ejemplo 149: 2-(3-terc-Butil-pirazol-1-il)-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (ejemplo 195 en el documento **WO2008/080969**).

25 **Ejemplo 150:** N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fluoro-3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida

El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de N-(1-bencil-2-carbamoil-2-oxo-etil)-2-(4-fluoro-3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida.

II Evaluación del perfil farmacocinético *in vivo*:

30 Se preparó el compuesto descrito en el ejemplo 2 como una disolución (20% de EtOH, 40% de PEG400, c.s. de Ampuwa) en una concentración adecuada para una dosis oral de 10 mg/kg (5 ml/kg).

35 Se utilizaron en este estudio tres ratas macho Sprague-Dawley (de 200 a 300 g; Elevage Janvier, Francia). Debido a su tamaño, se alojó cada rata en jaulas Macrolon Tipo 111 en condiciones de barrera convencionales. Los animales ayunaron durante la noche antes de la dosificación y a lo largo de la duración del estudio, aunque se les permitió agua a voluntad y se les permitió alimento normalmente seis tras la dosificación. Se colocaron los animales de control bajo anestesia profunda con isoflurano, y se sacrificaron mediante sangrado (punción cardiaca) y se extirparon sus tejidos y se utilizaron como patrones de blanco durante el análisis de muestras.

El grupo contenía tres ratas. El grupo de ratas recibió una dosis de 10 mg/kg (5 ml/kg) por vía oral mediante sonda nasogástrica. Al término del estudio, se sacrificaron las ratas mediante sangrado (punción cardiaca) bajo anestesia profunda con isoflurano.

40 Recogida de muestras

45 Se extrajeron muestras de sangre con EDTA-Potasio (aproximadamente de 200 a 300 µl) de la vena de la cola de cada animal mediante catéter de mariposa a las 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración del fármaco. Tras la recogida, se colocaron las muestras inmediatamente en un baño de hielo, y a las 2 horas tras la recogida de muestras se centrifugaron a aproximadamente 4°C. Al término del estudio, se colocaron los animales bajo anestesia profunda utilizando isoflurano y se sacrificaron mediante sangrado (punción cardiaca).

Se colocaron las muestras de plasma resultantes en tubos de PP limpios y se almacenaron en un congelador hasta el análisis.

Se sometieron a ensayo muestras de plasma para determinar el compuesto I y el fármaco II correspondiente utilizando procedimientos adecuados de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.

5 Farmacocinética y metodología estadística:

Se leyeron directamente de los datos de concentración plasmática de cada rata las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) y el tiempo hasta la concentración plasmática pico (T_{max}). Se sometieron los datos de concentración plasmática del fármaco y el profármaco a ajuste de curva multiexponencial utilizando WinNonlin. Se calculó el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 hasta t horas (tiempo de la última concentración plasmática medible) después de la dosificación (AUC_{0-t}) utilizando la regla trapezoidal lineal para los perfiles de concentración plasmática-tiempo. Se añadió el área residual extrapolada hasta el infinito, determinada como la concentración plasmática final medida (C_t) dividida entre la constante de velocidad de eliminación terminal (β), a AUC_{0-t} para producir el área total bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$). Se calculó el aclaramiento plasmático total aparente (CLp) dividiendo la dosis administrada entre la $AUC_{0-\infty}$. Se calculó el volumen de distribución inicial (V_c) como la dosis dividida entre la concentración extrapolada a tiempo = 0 (C_0). Se estimó el volumen de distribución en estado estacionario, V_{ss} , como un producto del aclaramiento plasmático (CLp) y el tiempo de residencia medio (MRT); se derivó el volumen de distribución de fase terminal, V_{β} , del valor de aclaramiento plasmático (CLp) dividido entre la constante de velocidad de eliminación plasmática (β). Se calculó la biodisponibilidad como la $AUC_{0-\infty}$ normalizada para la dosis a partir de la dosis oral dividida entre el valor correspondiente derivado de una dosis intravenosa.

20 Los resultados se resumen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Dosificación oral de 10 mg/kg de ejemplo de profármaco 2								
	Profármaco				Fármaco			
Rata n.º	$T_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	AUC	$T_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	AUC
	(h)	(ng/ml)	(h)	(ng·h/ml)	(h)	(ng/ml)	(h)	(ng·h/ml)
1	1,5	502	0,5	1315	1,7	653	1	2230
2	3,1	395	0,3	1485	2,5	532	1	2341
3	1,7	1430	0,3	2297	2,1	726	0,5	3641
Media	1,9	776	0,3	1699	2,1	637	0,8	2737
EEM		329	0,1	303		57	0,2	453
Profármaco: Compuesto I-2								
Fármaco: Compuesto II-2-								

III. Investigación biológica de la inhibición de calpaína y catepsinas

Se emplearon las siguientes disoluciones y tampones:

25 -HBS (para 40 ml): 800 µl de HEPES 1 M; 2,16 ml de KCl 100 mM; 4,8 ml de NaCl 1 M; 3,59 ml de glucosa al 5%; 60 µl de MgSO₄ 1 M; 400 µl de piruvato de Na 100 mM, 28,19 ml de agua; pH 7,2-7,5.

- tampón de lisis (para 20 ml): 400 µl de Tris 1 M pH 8,2; 2,74 ml de NaCl 1 M; 520 µl de EDTA 0,5 M; 2 ml de triton X-100 al 10%; 0,8 ml (= 1:25) de CompletePlus (1 comprimido/2 ml de H₂O); 200 µl de Pefabloc 100 mM; 13,34 ml de agua, pH 8,2.

-TBST (10x) (para 11): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5 M (87 g); Tween 20 al 1% (10 g), ajustado a pH 8.

I Inhibición de enzimas *in vitro*:

Se llevaron a cabo pruebas para el bloqueo de las actividades enzimáticas correspondientes por medio de ensayos de fluorescencia cinética (excitación 390 nm, emisión 460 nm).

- 5 Se calcularon valores de K_i aparentes a partir de los valores de Cl_{50} determinados experimentalmente mediante la relación de Cheng-Prusoff que supone una inhibición de enzimas competitiva reversible. Los valores de K_m de los sustratos utilizados en las condiciones de ensayo indicadas anteriormente fueron: 90 μ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina B), 10 μ M (Z-Gly-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 μ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina L) y 30 μ M (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S). Los valores de K_i indicados son promedios de las constantes de inhibición calculados basándose en de 2 a 4 gráficas de dosis-efecto independientes.

Se utilizaron los siguientes ensayos

1. Calpaína I:

- 15 calpaína-I 20 nM - aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem n.º 208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100 μ M (Bachem n.º 1-1355) como sustrato en tampón con imidazol 62 mM, $CaCl_2$ 0,3 mM, CHAPS al 0,10%, BSA al 0,05%, DTT 1 mM en pH 7,3 y temperatura ambiente.

2. Catepsina B:

catepsina B 0,25 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem n.º 219362), Z-Phe-Arg-AMC 100 μ M (Bachem n.º 1-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

20 3. Catepsina K:

catepsina K 3 nM – activada a partir de procatepsina humana recombinante K de *E. coli* (Calbiochem n.º 342001), Z-Gly-Pro-Arg-AMC 10 μ M (Biomol n.º P-142) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

4. Catepsina L:

- 25 catepsina L 1 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem n.º 219402), Z-Phe-Arg-AMC 2 μ M (Bachem n.º 1-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

5. Catepsina S:

- 30 catepsina humana recombinante S 0,5 nM de *E. coli* (Calbiochem n.º 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20 μ M (Bachem n.º 1-1540) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

Los resultados de la determinación *in vitro* se indican en la tabla 2. Se utilizan las siguientes abreviaturas en la tabla 2.

- 35 En la columna “actividad de calpaína”, ++ representa una K_i de calpaína ($K_i(\text{calpaína})$) de ≤ 40 nM, + significa: 40 nM $< K_i(\text{Calpaína}) \leq 100$ nM, 0 significa 100 nM $< K_i(\text{Calpaína}) \leq 1$ μ M, - significa 1 μ M $< K_i(\text{Calpaína}) \leq 10$ μ M, -- significa $K_i(\text{Calpaína}) > 10$ μ M.

La columna “Sel. cat. B” indica la razón de $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$. En relación a esto, ++ significa una razón de $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 30 y + significa $10 \leq K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 30$.

La columna “Sel. cat. K” indica la razón de $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$. En relación a esto, ++ significa una razón de $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 30 y + significa $10 \leq K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 30$.

- 40 La columna “Sel. cat. L” indica la razón de $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$. En relación a esto, ++ significa una razón de $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 50 y + significa $30 \leq K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 50$.

La columna “Sel. cat. S” indica la razón de $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$. En relación a esto, ++ significa una razón de

Ki(catepsina S)/Ki(calpaína) de ≥ 100 y + significa $50 \leq \text{Ki(catepsina S)/Ki(calpaína)} < 100$.

Tabla 2

Compuesto	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S
I-1	--	n.d	n.d	n.d	n.d
II-1	+	++	++	++	++
I-2	--	n.d	n.d	n.d	n.d
II-2	++	+	++	++	++
I-3	n.d.	n.d	n.d	n.d	n.d
II-3	+	+	+	++	++

5 II. Ensayo molt-4 de espectrina para determinar la inhibición de calpaína celular:

El diseño y procedimiento de ensayo fueron tal como se da a conocer por Chatterjee; BMC 1998, 6, páginas 509 a 522; los valores de CE_{50} se calculan a partir del porcentaje de degradación de espectrina como función de la dosis.

Condiciones de cultivo celular: las células molt-4 se mantienen en medio RPMI 1640 + Glutamax™ I (Gibco) con FCS al 10% y gentamicina 50 µg/ml a 37°C, 5% de CO₂ y se dividen 1:15 dos veces a la semana.

10 Preparación de las células molt-4: las células se lavan, se cuentan y se llevan a una concentración de 2×10^7 células/ml en tampón HBS.

Dilución de las sustancias inhibitoras: se disuelven todos los inhibidores en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. Entonces se diluye la disolución madre 1:15 en DMSO ($= 6,67 \times 10^{-4}$ M). Posteriormente, se diluye 1:4 la disolución madre diluida 1:15 en DMSO en dos pasos ($= 1,67 \times 10^{-4}$ M y $4,17 \times 10^{-5}$ M). Posteriormente, se diluyen adicionalmente estas tres disoluciones 1:50 en tampón HBS para proporcionar disoluciones que tienen una concentración de $1,33 \times 10^{-5}$ M, $3,36 \times 10^{-6}$ M y $8,34 \times 10^{-7}$ M.

Mezcla de prueba: para cada mezcla, se introducen 10^6 células (véase anteriormente) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. A esto se le añaden en cada caso 150 µl de las sustancias diluidas (concentración final 10^{-5} M; $2,5 \times 10^{-6}$ M y $6,25 \times 10^{-7}$ M) y se mezclan concienzudamente. Se utilizan como controles un control negativo y un control positivo. En este caso, inicialmente se pipetea sobre las células únicamente 150 µl de tampón HBS. Se incuban todas las mezclas a 37°C, 5% de CO₂ en un incubador durante 10 minutos. Posteriormente, excepto para control negativo, se añaden en cada caso CaCl₂ (concentración final 5 mM) y ionomicina (concentración final 5 µM), se mezclan concienzudamente y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ en un incubador durante 30 minutos. Entonces se centrifugan a 700 g durante 5 minutos. Se desechan los sobrenadantes y se llevan los sedimentos a 20 µl de tampón de lisis. Se colocan posteriormente las mezclas sobre hielo durante de 30 a 60 minutos y entonces se centrifugan a 15000 g durante 15 minutos. Se separan los sobrenadantes y se ponen en tubos Eppendorf nuevos. Entonces se lleva a cabo la determinación de proteínas en los mismos, por ejemplo con un ensayo MicroBCA (Pierce).

Electroforésis SDS-PAGE: se ponen 10 µg de proteína total de cada mezcla en un tubo Eppendorf nuevo, y tras pipetear en el mismo volumen de tampón de muestra 2x Tris-glicina SDS (Invitrogen) y 1/10 de volumen de DTT 1 M, se mezclan concienzudamente y se calientan a 95°C durante 15 minutos. Se centrifugan brevemente las disoluciones y se cargan en un gel de SDS al 6% (Invitrogen). Se corre el gel a 100 V con tampón laemmli 1x Tris-glicina (Biomol) hasta que la banda inferior del marcador haya alcanzado la base del gel.

Inmunotransferencia de tipo Western: se retira el gel del aparato y se transfiere sobre nitrocelulosa en tampón de transferencia 1x Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20% con 1,5 A/cm² en una cámara FastBlot (Biometra) durante 30 minutos. Se retira el filtro de nitrocelulosa, se lava brevemente en tampón TBST y se bloquea en TBST/leche en polvo al 5% durante 1 hora a TA (temperatura ambiente). Entonces se incubaba la nitrocelulosa bloqueada con un Ac anti-espectrina (Chemicon) (1:10000 en TBST/leche en polvo al 5%) a TA durante 3 horas o a 4°C durante la noche.

ES 2 387 450 T3

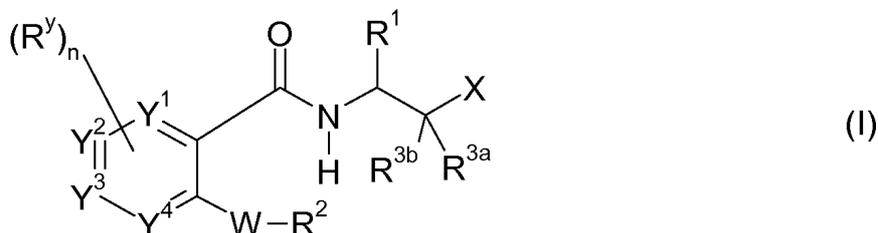
Se lava la nitrocelulosa 3x en tampón TBST. Entonces se incuba con anticuerpo anti-IgG de ratón (POD) (Sigma) (1:10000 en TBST/leche en polvo al 5%) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Entonces se lava la nitrocelulosa 5x en tampón TBST. En el siguiente paso, se ponen 5 ml de disolución preparada del sustrato de quimioluminiscencia SuperSignal® West Pico (Pierce) sobre el filtro y se incuba durante 5 min.

- 5 Entonces se saca la nitrocelulosa de la disolución, se seca suavemente mediante frotado y se inserta en una película de carpeta de revelado (Tropix). Se utiliza un sistema de análisis de imágenes digital (VersaDoc, Biorad) para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y se calcula el porcentaje de degradación de espectrina a partir de los datos. Se utiliza el prisma Graph-pad para ajustar el porcentaje de degradación del espectro como una función de la dosis a una gráfica de dosis-efecto sigmoidea (la parte superior fijada al 100% y la parte inferior fijada al 0%), y
- 10 se calcula el 50% de la CE.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de carboxamida de fórmula I



5 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, en donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en donde un grupo CH₂ en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆, hetaril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquenilo C₂-C₆, en donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; en donde

R^{1a} se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, alcoxilo C₁-C₆, halocoxilo C₁-C₆, cicloalquiloxilo C₃-C₇, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, COOR^{a1}, CONR^{a2}R^{a3}, SO₂NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a2}-SO₂-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO₂-R^{a4}, NR^{a6}R^{a7},

R^{1b} se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, en donde los restos alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , COOR^{b1}, CONR^{a2}R^{b3}, SO₂NR^{b2}R^{b3}, NR^{b2}-SO₂-R^{b4}, NR^{b2}-CO-R^{b5}, SO₂-R^{b4}, NR^{b6}R^{b7}, además dos radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo alquilenilo C₁-C₄, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos también un anillo de benceno,

R^{1c} se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₆, en donde los restos alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, cicloalquiloxilo C₃-C₇, en donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} , y en donde 1 ó 2 grupos CH₂ en el resto cicloalquilo pueden estar reemplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, en donde los últimos tres radicales mencionados están no sustituidos en el resto arilo o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1d} , COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4}, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6; en donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3

sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo de nitrógeno opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros de anillo,

5 R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente entre sí alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ;

10 R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 ,

15 SO_2 -alquilo C_1-C_6 , arilo, hetarilo, O-arilo, OCH_2 -arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetaril-alquilo C_1-C_4 , CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C_1-C_4), CO-(hetaril-alquilo C_1-C_4), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C_1-C_4), CO-O-(hetaril-alquilo C_1-C_4), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo C_1-C_4) o SO_2 -(hetaril-alquilo C_1-C_4), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

20 R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo de nitrógeno opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N y S como miembros de anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a los átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están unidos un carbociclo opcionalmente

25 sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros de anillo;

R^{1d} se selecciona de halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , alquilitio C_1-C_6 , haloalquilitio C_1-C_6 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , NH-alquilo C_1-C_6 , NHCHO, NH-C(O)alquilo C_1-C_6 , y SO_2 -alquilo C_1-C_6 ;

30 R^2 es cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , en donde un grupo CH_2 en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde el resto cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2a} ; arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_6 , aril-alquenilo C_2-C_6 , hetaril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquenilo C_2-C_6 , en donde el arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b}

35 idénticos o diferentes; en donde

R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} y

R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ,

R^{3a} y R^{3b} forman juntos un resto S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, en donde Alk es alcandiilo C_2-C_5 lineal, que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo C_1-C_4 o halógeno;

40 X es un radical de las fórmulas $C(=O)-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(alquilenos\ C_1-C_6)-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, en donde

45 R^{x1} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , en donde alquilo, alquenilo, alcoxilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} ,

50 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , en donde alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados están no

5 sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetaril-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), en donde arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , y

10 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, en donde alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , o los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo de nitrógeno de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros de anillo, y que puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xb} ,

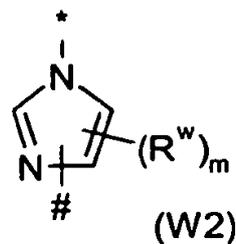
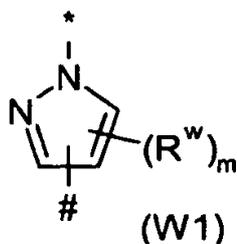
15 R^{x4} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, en donde alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetaril-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , y en donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ;

n es 0, 1 ó 2,

25 una de las variables Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 es un átomo de nitrógeno, y las variables restantes Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 son CH;

30 R^y se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇-O, en donde el resto cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yb} , y en donde 1 ó 2 grupos CH₂- en el resto cicloalquilo pueden estar reemplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, en donde los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos en el resto arilo o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yd} , COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4}, NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y O-(CH₂)_q-NR^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6; o dos radicales R^y unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo de O, N, S como miembros de anillo, en donde R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} , R^y tiene uno de los significados indicados para R^{c1} , R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} , R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} , R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} , R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} , R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} y R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

W es un radical de las fórmulas W1 o W2 que se une a través de nitrógeno:



en donde

45 * significa el enlace al anillo heteroaromático de 6 miembros, y #

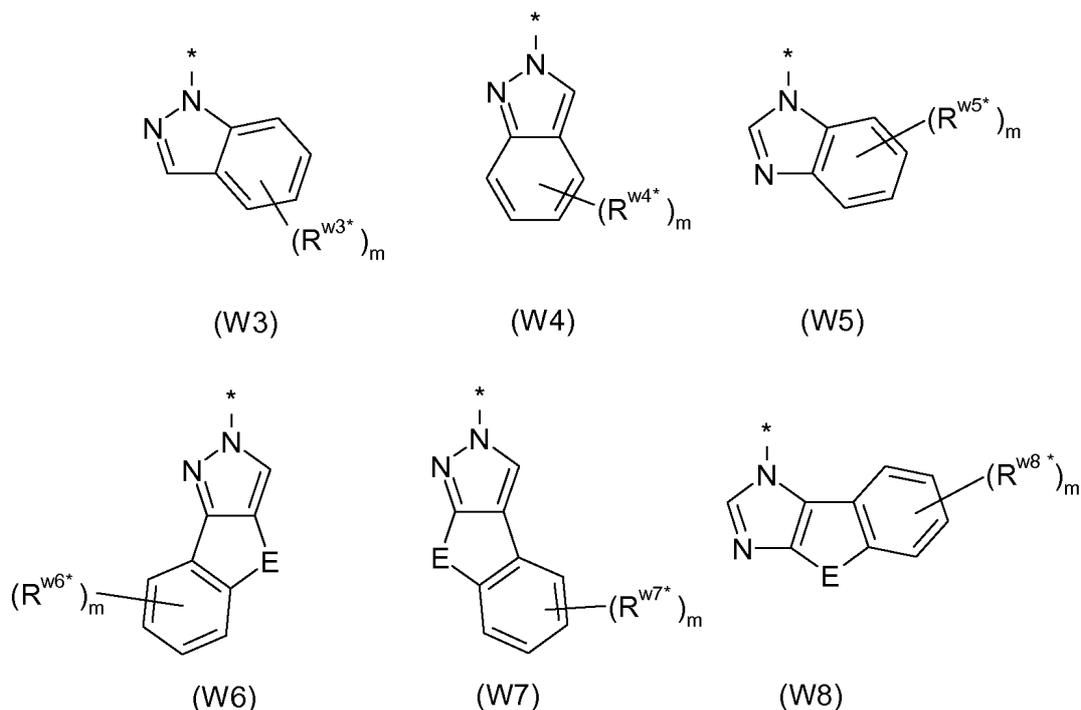
significa el enlace a R^2 ,

m es 0, 1 ó 2, y

R^w se selecciona de OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, $COOH$, OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_6 , en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , cicloalquiloxilo C_3-C_7 , en donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{wb} , arilo, O-arilo, $O-CH_2$ -arilo, hetarilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados están no sustituidos en el resto arilo o pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{wd} , $COOR^{w1}$, $CONR^{w2}R^{w3}$, $SO_2NR^{w2}R^{w3}$, $NR^{w2}-SO_2-R^{w4}$, $NR^{w2}-CO-R^{w5}$, SO_2-R^{w4} , $-(CH_2)_p-NR^{w6}R^{w7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{w6}R^{w7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6; o dos radicales R^w unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo de O, N, S como miembros de anillo, en donde R^{wa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{wb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , R^{wd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} , R^{w1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} , R^{w2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} , R^{w3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} , R^{w4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} , R^{w5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} , R^{w6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , R^{w7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ,

o

W forma junto con R^2 un radical bi o tricíclico de las fórmulas W3, W4, W5, W6, W7 o W8 que está unido a través de nitrógeno:



en donde

* significa el enlace al anillo heteroaromático de 6 miembros,

m es 0, 1 ó 2, y

R^{w3*} , R^{w4*} , R^{w5*} , R^{w6*} , R^{w7*} y R^{w8*} tienen independientemente entre sí uno de los significados indicados para R^w , E tiene uno de los siguientes significados: $-CR_E^2R_E^3-$, $-CHR_E^2-CHR_E^3$, $CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CO-$, $-CO-NR_E^1-$, $-NR_E^1-CO-$, $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-SO-$, CH_2-SO- , $-SO-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2-SO_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-NR_E^1-$, $-NR_E^1-CH_2-$, $-CH_2-NR_E^1-$, $-SO_2-NR_E^1-$, $-NR_E^1-SO_2-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-C(=CR_E^2R_E^3)-$, $-CR_E^2=CR_E^3-$, en donde

R_E^1 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1a} , o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetaril-

alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 16 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1d}, y

- 5 R_E², R_E³ se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1a}, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇-O, en donde un grupo CH₂ en el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 ó 4 radicales R_E^{1b}, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R_E^{1d} idénticos o diferentes; y en donde R_E^{1a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, R_E^{1b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} y R_E^{1d} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

y los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

- 15 2. Compuesto de carboxamida según la reivindicación 1, en el que m es 0 ó 1 y, cuando m = 1, R^w se selecciona de OH, F, Cl, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆ que está no sustituido o puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa}, o haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇.

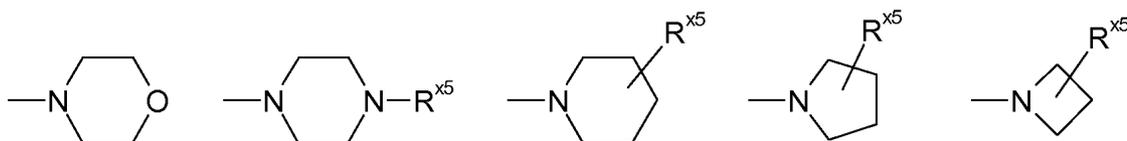
3. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X en la fórmula I es un radical C(=O)-NR^{x2}R^{x3} en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados mencionados anteriormente.

- 20 4. Compuesto de carboxamida según la reivindicación 3, en el que

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están no sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, y

- 25 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o

NR^{x2}R^{x3} es un heterociclo de nitrógeno de las siguientes fórmulas:



en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R^{xb}.

5. Compuesto de carboxamida según la reivindicación 4, en el que X es C(O)-NH₂.

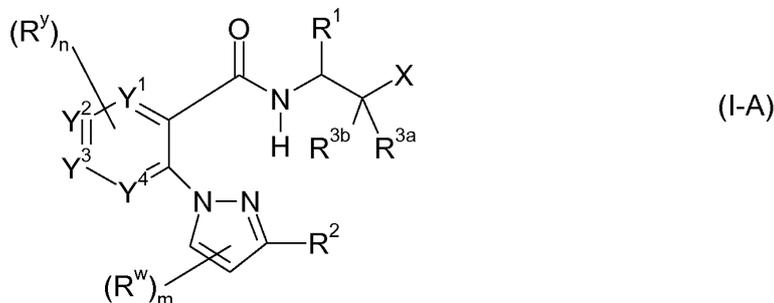
- 30 6. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ se selecciona de fenil-alquilo C₁-C₄ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde fenilo y hetarilo en los últimos dos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

- 35 7. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² se selecciona de: arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alqueno C₂-C₆ y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 5 radicales mencionados pueden estar no sustituidos o llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

- 40 8. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^y se selecciona de OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, -CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, piperidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7}, NH-CO-R^{y5}, en donde p es 1, 2, 3, 4 ó 5, y R^{y2}, R^{y3}, R^{y4}, R^{y5}, R^{y6}, R^{y7} son H o alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo y O-bencilo, en donde el anillo de fenilo en los últimos tres grupos mencionados pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHCHO, NH-C(O)alquilo C₁-C₆ y SO₂-

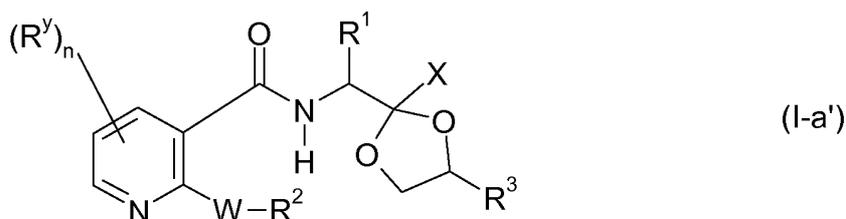
alquilo C₁-C₆.

9. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que corresponde a la fórmula I-A,



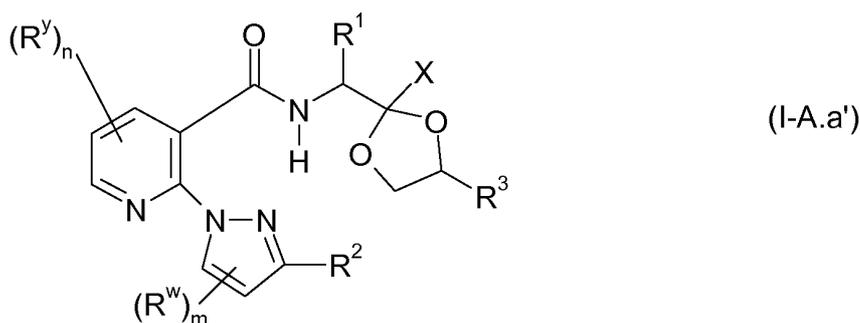
5 en donde m, n, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^y y R^w tienen los significados mencionados anteriormente, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

10. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que corresponde a la fórmula I-a',



10 en donde n, X, W, R¹, R² y R^y tienen los significados mencionados anteriormente y R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

11. Compuesto de carboxamida según la reivindicación 10, que corresponde a la fórmula I-A.a'



15 en donde m, n, X, R^w, R¹, R² y R^y tienen los significados mencionados anteriormente y R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

12. Compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en

N-[1-[2-(Aminocarbonil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,

20 N-{1-[2-(Aminocarbonil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-feniletíl}-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,

N-{1-[2-(Aminocarbonil)-1,3-dioxolan-2-il]-2-feniletíl}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,

- N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-(4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 5 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 10 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 15 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-dietilaminofenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-trifluorometilfenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(2-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(2-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 20 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[4-(3-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(3-cloro-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-cloro-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-5-cloro-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-5-cloro-2-(4-fenil-imidazol-1-il)-nicotinamida,
 25 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-cloro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-5-cloro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 30 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-5-cloro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,

- N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-3-metil-butil]-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 5 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-dietilaminofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-dietilaminometil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-dietilamino-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 10 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-fluoro-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 15 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-tiofen-2-il-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-2-[3-(4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-pentil]-2-[3-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-ciano-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 20 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4,5-dihidro-benzo[g]indazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-piperidin-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-ciclohexil-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 25 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 30 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-indazol-1-il-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-indazol-2-il-nicotinamida,

- N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-ciano-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 5 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,6-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-isopropil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-piridin-3-il-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 10 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3,5-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-o-tolil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 15 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,6-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 2-[3-(3-Benciloxi-fenil)-pirazol-1-il]-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2,4-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 20 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-imidazol-1-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida.
 25 N-((S)-1-[1,3]Dioxolan-2-il-2-fenil-etil)-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 Amida del ácido 2-{2-fenil-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-benzoilamino]-etil}-[1,3]dioxolan-2-carboxílico,
 N-[(S)-1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[(S)-1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 30 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,

- N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,5-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-pirazo]-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,4-dimetoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 5 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[2-(4-Bromo-fenil)-1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 10 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-trifluorometoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[2-(4-Benciloxi-fenil)-1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 15 2-(3-Benzooxazol-5-il-pirazol-1-il)-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(5-cloro-2-metoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-(3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 20 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-cloro-2-metoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-cloro-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4,5-dihidro-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(7-metoxi-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 25 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-isopropil-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,5-dimetoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 30 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,

- N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)etil]-2-[3-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-quinolin-8-il-pirazol-1-il)-nicotinamida.
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 5 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(2-difluorometoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(3-trifluorometoxifenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[2-(4-Bromo-fenil)-1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-2-[3-(4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4H-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 10 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(5,5-dioxo-4,5-dihidro-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(6-cloro-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-morfolin-4-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-
 nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-fluoro-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 15 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(6-etoxi-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-metoxi-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[4-cloro-3-(4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(8-metil-4H-cromeno[4,3-c]pirazol-2-il)-nicotinamida,
 20 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-fluoro-fenil)-4-(metanosulfonilamino-metil)-pirazol-1-il]-
 nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-5-ciano-2-[3-(2-fluorofenil)-pirazol-1-il]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(3-ciclohexil-pirazol-1-il)-nicotinamida,
 2-(3-Adamantan-1-il-pirazol-1-il)-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida,
 25 2-(3-terc-Butil-pirazol-1-il)-N-[1-(2-carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-nicotinamida,
 N-[1-(2-Carbamoil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fenil-etil]-2-(4-fluoro-3-fenil-pirazol-1-il)-nicotinamida
 los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.
13. Compuestos de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos para el uso como medicamento.
- 30 14. Medicamento que comprende al menos un compuesto de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo.
15. Compuestos de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos para el uso en el tratamiento de un trastorno, un empeoramiento o un estado que está asociado con una actividad elevada de calpaína.

16. Compuestos de carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos para el uso en el tratamiento de un trastorno, un empeoramiento o un estado que se selecciona de empeoramientos o trastornos neurodegenerativos, trastornos neurodegenerativos que se producen como resultado de un déficit crónico de suministro al cerebro, una isquemia o un trauma implicados, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y daño concomitante al sistema nervioso, epilepsia, dolor, daño al corazón tras isquemias cardíacas, daño a los riñones tras isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daño que resulta de la proliferación de células de músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, reestenosis de los vasos sanguíneos tras angioplastia, trastornos o un empeoramiento asociado con un nivel elevado de interleucina-I, TNF o A β , para el uso en la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos o para el uso en el tratamiento de pacientes con VIH.