

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 913**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09781072 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2361251**

54 Título: **Compuestos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias**

30 Prioridad:

**25.07.2008 US 135920 P**

**26.06.2009 US 220685 P**

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

**14.08.2014**

73 Titular/es:

**GALAPAGOS N.V. (100.0%)  
Industriepark Mechelen Noord Generaal De  
Wittelaan L11 A 3  
2800 Mechelen , BE**

72 Inventor/es:

**MENET, CHRISTEL JEANNE MARIE;  
VAN ROMPAEY, LUC JULIAAN CORINA;  
FLETCHER, STEPHEN ROBERT;  
BLANC, JAVIER;  
JOUANNIGOT, NOLWENN;  
HODGES, ALASTAIR JAMES y  
SMITS, KOEN KURT**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 485 913 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 novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de JAK, una familia de tirosina cinasas que están implicadas en la modulación de la degradación de cartílago, degeneración de articulaciones y enfermedades que implican tal degradación y/o inflamación. La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, estados patológicos impulsados por endotoxinas, cáncer y rechazo de trasplante de órgano; y/o métodos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de articulaciones y/o inflamación mediante la administración de un compuesto de la invención.

Las cinasas Janus (JAK) son tirosina cinasas citoplasmáticas que transducen la señalización de citocina de receptores de membrana en factores de transcripción STAT. Se describen cuatro miembros de la familia de JAK, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Tras la unión de la citocina a su receptor, los miembros de la familia de JAK se auto y/o transfosforilan entre sí, seguido por fosforilación de STAT que después emigran al núcleo para modular la transcripción. La transducción de señales intracelulares JAK-STAT sirve para los interferones, la mayoría de las interleucinas, así como una variedad de citocinas y factores endocrinos tales como EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF, PRL, Vainchenker W. *et al.* (2008).

La combinación de modelos genéticos e investigación de inhibidores de JAK de molécula pequeña reveló el potencial terapéutico de varias JAK. JAK3 se ha validado mediante genética en ratones y seres humanos como diana de inmunosupresión (O'Shea J. *et al.* (2004)). Se llevaron satisfactoriamente inhibidores de JAK3 a desarrollo clínico, inicialmente para el rechazo de trasplante de órgano pero posteriormente también en otras indicaciones inmunoinflamatorias tales como artritis reumatoide (AR), psoriasis y enfermedad de Crohn (<http://clinicaltrials.gov/>).

TYK2 es una posible diana para enfermedades inmunoinflamatorias, que está validándose mediante genética en seres humanos y estudios de deficiencia en ratones (Levy D. y Loomis C. (2007)).

JAK1 es una diana novedosa en el campo de las enfermedades inmunoinflamatorias. JAK1 se heterodimeriza con las otras JAK para transducir señalización proinflamatoria impulsada por citocinas. Por tanto, se espera que la inhibición de JAK1 y/u otras JAK tenga beneficio terapéutico para una gama de estados inflamatorios así como para otras enfermedades impulsadas por la transducción de señales mediada por JAK.

40 **Antecedentes de la invención**

El cartílago es un tejido avascular del cual los condrocitos son el principal componente celular. Los condrocitos en cartílago articular normal ocupan aproximadamente el 5% del volumen tisular, mientras que la matriz extracelular constituye el 95% restante del tejido. Los condrocitos secretan los componentes de la matriz, principalmente proteoglicanos y colágenos, que a su vez suministran a los condrocitos un entorno adecuado para su supervivencia bajo estrés mecánico. En el cartílago, el colágeno tipo II, junto con la proteína colágeno tipo IX, está dispuesto en estructuras de tipo fibrillas sólidas que proporcionan al cartílago una gran resistencia mecánica. Los proteoglicanos pueden absorber agua y son responsables de las propiedades de absorción de choques y de flexibilidad el cartílago.

Uno de los papeles funcionales del cartílago en la articulación es permitir que los huesos se articulen suavemente entre sí. Por tanto, la pérdida de cartílago articular provoca que los huesos rocen uno contra otro conduciendo a dolor y pérdida de movilidad. La degradación de cartílago puede tener diversas causas. En artritis inflamatorias, tales como artritis reumatoide por ejemplo, la degradación del cartílago se provoca por la secreción de proteasas (por ejemplo colagenasas) por tejidos inflamados (el sinovio inflamado por ejemplo). La degradación del cartílago también puede ser el resultado de una lesión del cartílago, debido a un accidente o cirugía o una carga exagerada o "desgaste y desgarró". La capacidad del tejido del cartílago para regenerarse tras un ataque de este tipo es limitada. Con frecuencia, los condrocitos en el cartílago lesionado presentan actividad de síntesis de cartílago (anabólica) reducida y/o actividad de degradación de cartílago (catabólica) aumentada.

La degeneración de cartílago es la característica distintiva de diversas enfermedades, entre las cuales la artritis reumatoide y la osteoartritis son las más prominentes. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad degenerativa de las articulaciones crónica, caracterizada por inflamación y destrucción de las estructuras de las articulaciones. Cuando no se controla la enfermedad, conduce a dolor y discapacidad sustancial debido a la pérdida de funcionalidad de la articulación e incluso a muerte prematura. Por tanto, el objetivo de una terapia contra AR no es ralentizar la enfermedad sino alcanzar la remisión con el fin de detener la destrucción de la articulación. Además de la gravedad del desenlace de la enfermedad, la alta prevalencia de AR (~0,8% de los adultos se ven afectados en todo el mundo) significa un alto impacto socioeconómico. (Para revisiones sobre la AR, se hace referencia a Smolen

y Steiner (2003); Lee y Weinblatt (2001); Choy y Panayi (2001); O'Dell (2004) y Firestein (2003)).

5 La osteoartritis (también denominada OA o artritis de desgaste y desgarró) es la forma más común de artritis y se caracteriza por pérdida de cartílago articular, con frecuencia asociada con hipertrofia del hueso y dolor. La enfermedad afecta principalmente a las manos y las articulaciones que soportan peso tales como rodillas, caderas y columnas vertebrales. Este proceso disminuye el grosor del cartílago. Cuando el área superficial ha desaparecido debido a la disminución del grosor, se alcanza una osteoartritis de grado I; cuando el área superficial tangencial ha desaparecido, se alcanza osteoartritis de grado II. Hay niveles adicionales de degeneración y destrucción, que afectan a las capas de cartílago profundas y calcificadas que están en contacto con el hueso subcondral. Para una revisión extensa sobre osteoartritis, se hace referencia a Wieland *et al.*, 2005.

15 Las manifestaciones clínicas del desarrollo del estado de osteoartritis son: aumento del volumen de la articulación, dolor, crepitación y discapacidad funcional que conducen a dolor y movilidad reducida de las articulaciones. Cuando la enfermedad se desarrolla adicionalmente, surge dolor en reposo. Si el estado persiste sin corrección y/o terapia, la articulación se destruye conduciendo a discapacidad. Entonces se requiere cirugía de sustitución con prótesis total.

20 Se han desarrollado métodos terapéuticos para la corrección de las lesiones de cartílago articular que aparecen durante la enfermedad osteoartítica, pero hasta ahora ninguno de ellos ha podido mediar en la regeneración de cartílago articular *in situ* e *in vivo*.

25 La osteoartritis es difícil de tratar. En la actualidad, no hay ninguna cura disponible y el tratamiento se centra el aliviar el dolor y prevenir que se deforme la articulación afectada. Los tratamientos comunes incluyen el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Aunque se ha defendido que suplementos dietéticos, tales como condroitina y sulfato de glucosamina, son opciones seguras y eficaces para el tratamiento de osteoartritis, un ensayo clínico reciente reveló que ninguno de los tratamientos reducía el dolor asociado con la osteoartritis. (Clegg *et al.*, 2006). En conjunto, no se dispone de ningún fármaco osteoartítico que modifique la enfermedad.

30 En casos graves, puede necesitarse la sustitución de la articulación. Esto es especialmente cierto para caderas y rodillas. Si una articulación es extremadamente dolorosa y no puede sustituirse, puede fijarse. Este procedimiento detiene el dolor, pero da como resultado la pérdida permanente de la función de la articulación, haciendo que resulte difícil andar y flexionar.

35 Otro tratamiento posible es el trasplante de condrocitos autólogos cultivados. En este caso, se toma material celular condral del paciente y se envía a un laboratorio en el que se expande. Entonces se implanta el material en los tejidos dañados para cubrir los defectos del tejido.

40 Otro tratamiento incluye la instilación intraarticular de Hylan G-F 20 (por ejemplo Synvisc®, Hyalgan®, Artz®), una sustancia que mejora temporalmente la reología del líquido sinovial, produciendo una sensación casi inmediata de movimiento libre y una notable reducción del dolor.

45 Otros métodos notificados incluyen aplicación de injertos tendinoso, perióstico, fascial, muscular o pericondral; implantación de fibrina o condrocitos cultivados; implantación de matrices sintéticas, tales como colágeno, fibra de carbono; administración de campos electromagnéticos. Todos estos han notificado efectos mínimos e incompletos, dando como resultado un tejido de mala calidad que no puede ni soportar la carga del peso ni permitir la recuperación de una función articular con movimiento normal.

50 La estimulación de los procesos anabólicos, el bloqueo de procesos catabólicos o una combinación de estos dos, pueden dar como resultado la estabilización del cartílago y quizás incluso una inversión del daño y por tanto prevenir la progresión adicional de la enfermedad. Diversos elementos de activación pueden estimular la estimulación anabólica de condrocitos. El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) es el factor de crecimiento anabólico predominante en el líquido sinovial y estimula la síntesis tanto de proteoglicanos como de colágeno. También se ha mostrado que miembros de la familia de proteína morfogenética ósea (BMP), concretamente BMP2, BMP4, BMP6 y BMP7 y miembros de la familia del factor de crecimiento transformante humano  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) pueden inducir la estimulación anabólica de condrocitos (Chubinskaya y Kuetner, 2003). Recientemente se ha identificado un compuesto que induce la estimulación anabólica de condrocitos (documentos US 6.500.854; EP 1 391 211). Sin embargo, la mayoría de estos compuestos muestran efectos secundarios graves y, por consiguiente, existe una gran necesidad de compuestos que estimulen la diferenciación de condrocitos sin estos efectos secundarios.

60 Vandeghinste *et al.* (documento WO 2005/124342) descubrieron JAK1 como diana cuya inhibición podría tener relevancia terapéutica para diversas enfermedades incluyendo OA. JAK1 pertenece a la familia de cinasas Janus (JAK) de tirosina cinasas citoplasmáticas, implicada en la transducción de señales intracelulares mediada por receptores de citocinas. La familia de JAK consiste en 4 miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK se reclutan por receptores de citocinas, tras la unión de la citocina, seguida por heterodimerización del receptor de citocina y una subunidad de receptor compartida (cadena gamma-c común, gp130). Entonces se activan las JAK mediante auto y/o transfosforilación con otra JAK, dando como resultado la fosforilación de los receptores y el reclutamiento y la

fosforilación de miembros del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). Los STAT fosforilados se dimerizan y translocan al núcleo en el que se unen a regiones de potenciador de genes sensibles a citocinas. La desactivación del gen de JAK1 en ratones demostró que JAK1 desempeña papeles esenciales y no redundantes durante el desarrollo: los ratones JAK1<sup>-/-</sup> murieron en el plazo de 24 h tras el nacimiento y el desarrollo de linfocitos se vio gravemente afectado. Además, las células JAK1<sup>-/-</sup> no fueron, o fueron menos, sensibles a citocinas que usan receptores de citocinas de clase II, los receptores de citocinas que usan la subunidad gamma-c para la señalización y la familia de receptores de citocinas que usan la subunidad gp130 para la señalización (Rodig *et al.*, 1998).

Diversos grupos han implicado la señalización de JAK-STAT en la biología de los condrocitos. Li *et al.* (2001) mostraron que la oncostatina M induce la expresión génica de MMP y TIMP3 en condrocitos primarios mediante la activación de rutas de señalización de JAK/STAT y MAPK. Osaki *et al.* (2003) mostraron que la inhibición de colágeno II mediada por interferón gamma en condrocitos implica la señalización de JAK-STAT. IL1-beta induce el catabolismo de cartílago mediante la reducción de la expresión de componentes de matriz y mediante la inducción de la expresión de colagenasas y óxido nítrico sintasa inducible (NOS2), que media la producción de óxido nítrico (NO). Otero *et al.*, (2005) mostraron que leptina e IL1-beta inducían de manera sinérgica la producción de NO o la expresión de ARNm de NOS2 en condrocitos y que esto se bloqueaba mediante un inhibidor de JAK. Legendre *et al.* (2003) mostraron que IL6/receptor de IL6 inducían la regulación por disminución de genes matriz específicos de cartílago, colágeno II, núcleo de agregano y proteína de enlace en condrocitos articulares bovinos y que esto estaba mediado por la señalización de JAK/STAT. Por tanto, estas observaciones sugieren un papel para la actividad de cinasas JAK en la homeostasis de cartílago y oportunidades terapéuticas para inhibidores de cinasas JAK.

Se han implicado miembros de la familia de JAK en estados adicionales incluyendo trastornos mieloproliferativos (O'Sullivan *et al.*, 2007, Mol Immunol. 44(10):2497-506), en los que se han identificado mutaciones en JAK2. Esto indica que también pueden usarse inhibidores de JAK, en particular JAK2, en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos. Adicionalmente, se ha vinculado la familia de JAK, en particular JAK1, JAK2 y JAK3, con cánceres, en particular leucemias, por ejemplo leucemia mieloide aguda (O'Sullivan *et al.*, 2007, Mol Immunol. 44(10):2497-506; Xiang *et al.*, 2008, "Identification of somatic JAK1 mutations in patients with acute myeloid leukemia", artículo de la primera edición de Blood, publicado previamente en línea el 26 de diciembre de 2007; DOI 10.1182/blood-2007-05-090308) y leucemia linfoblástica aguda (Mullighan *et al.*, 2009) o tumores sólidos por ejemplo leiomioma uterino (Constantinescu *et al.*, 2007, Trends in Biochemical Sciences 33(3): 122-131), cáncer de próstata (Tam *et al.*, 2007, British Journal of Cancer, 97, 378 - 383). Estos resultados indican que los inhibidores de JAK, en particular de JAK1 y/o JAK2, también pueden tener utilidad en el tratamiento de cánceres (leucemias y tumores sólidos, por ejemplo leiomioma uterino, cáncer de próstata).

Además, la enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, glomerulonefritis proliferativa mesangial, psoriasis y sarcoma de Kaposi se deben probablemente a hipersecreción de la citocina IL-6, cuyos efectos biológicos están mediados por la señalización de JAK-STAT intracelular (Tetsuji Naka, Norihiro Nishimoto y Tadimitsu Kishimoto, Arthritis Res 2002, 4 (sup. 3):S233-S242). Este resultado muestra que el inhibidor de JAK también puede encontrar utilidad en el tratamiento de dichas enfermedades.

Se ha establecido un vínculo con enfermedades autoinmunitarias para JAK3 y Tyk2. Mutaciones en JAK3, pero también en los componentes de señalización posteriores, cadena de receptor gamma-c y receptor de IL7, representan en conjunto ~70% de los casos de inmunodeficiencia combinada grave humana (O'Shea *et al.*, 2004). Obsérvese que JAK1 actúa conjuntamente con JAK3 en la transducción de señales de la cadena de receptor gamma-c. Se observan polimorfismos de Tyk2 en lupus eritematoso sistémico (LES) (O'Sullivan *et al.*, 2007, Mol Immunol. 44(10):2497-506). Por tanto, la selección como diana de la familia de JAK puede proporcionar una oportunidad terapéutica en el campo de la inmunoinflamación.

El documento WO 2008/025821 da a conocer [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinas sustituidas en la posición 5, como inhibidores de proteína cinasa.

El documento WO 03/010167 da a conocer [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinas sustituidas con una fenilcarboxamida en la posición 2.

Nettekoven *et al.*, 2003, Synthesis, páginas 1649-1652 da a conocer [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinas sustituidas con un morfolinilo en la posición 5.

El documento WO 2007/009773 da a conocer pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas como inhibidores de proteína cinasa.

El documento US 2005/222171 da a conocer pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas como inhibidores de proteína cinasa.

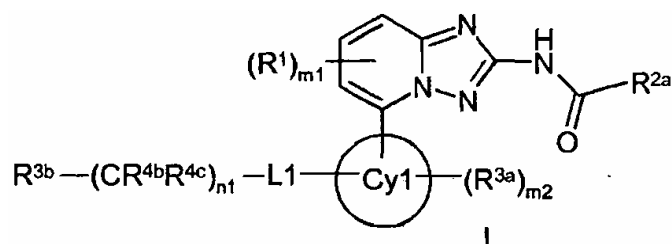
El documento WO 2008/025821 da a conocer [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinas sustituidas como inhibidores de proteína cinasa para el tratamiento de trastornos inmunológicos, inflamatorios, alérgicos u otros.

Las terapias actuales no son satisfactorias y por tanto sigue existiendo una necesidad de identificar compuestos adicionales que puedan usarse en el tratamiento de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano). Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiomasarcoma uterino, cáncer de próstata). Por tanto, la presente invención proporciona compuestos, métodos para su preparación y un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la invención junto con un portador farmacéutico adecuado. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones.

### Sumario de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que los inhibidores de JAK son útiles para el tratamiento de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano). Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiomasarcoma uterino, cáncer de próstata). La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de articulaciones y/o inflamación mediante la administración de un compuesto de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto, se dan a conocer compuestos de 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridina que tienen una fórmula (I):



en la que

Cy1 se selecciona de arilo y heteroarilo;

L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)CO-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4a</sup>)- o -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>-;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o no sustituido, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, halo e hidroxilo;

cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, alcocarbonilo, alcocarbonilo sustituido, arilalquioxilo, arilalquioxilo sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfanilo sustituido, sulfamilo sustituido, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido

o no sustituido, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, halo, heteroarilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, nitro y tiol;

5 R<sup>2a</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido;

10 o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de O-R<sup>3c</sup>, NH-R<sup>3c</sup>, CO-R<sup>3c</sup> y CON(R<sup>4a</sup>)-R<sup>3c</sup>; y R<sup>3c</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido;

15 cada R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido, acilo sustituido o no sustituido;

m1 es 0, 1 ó 2; m2 es 0, 1, 2 ó 3; y n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 siempre que

i) cuando L1 sea -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)- o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)- y R<sup>3b</sup> sea distinto de cicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, entonces n1 sea 1, 2, 3 ó 4;

25 ii) cuando Cy1 sea Ph, L1 sea un enlace, n1 sea 0 y R<sup>3b</sup> sea -OR<sup>3c</sup>, entonces R<sup>3c</sup> sea distinto de Me o CF<sub>3</sub>;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

30 En un aspecto adicional, se dan a conocer compuestos de 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridina según la fórmula I que pueden modular la actividad de JAK *in vivo*.

35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos descritos en el presente documento. Además, los compuestos de la presente invención útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento dados a conocer en el presente documento son todos farmacéuticamente aceptables según se preparan y se usan.

40 En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, un estado de los indicados en el presente documento, y particularmente un estado tal que puede estar asociado con actividad de JAK aberrante, por ejemplo enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las

45 vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardiaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de

50 IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano), método que comprende administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en el presente documento. Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiomas uterino, cáncer de próstata). En una

55 realización particular la presente invención proporciona un método para tratar estados seleccionados de inflamación, tal como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis), estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardiaca crónica) y rechazo de trasplante de

60 órgano; y degradación o degeneración de cartílago, huesos y/o articulaciones, tal como osteoartritis, método que comprende administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en el presente documento.

65 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona compuestos según la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que

- implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a
- 5 insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano) o enfermedades proliferativas.
- 10 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, trastornos proliferativos en particular cáncer (por ejemplo tumores sólidos), leucemias, mieloma múltiple o psoriasis.
- 15 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado seleccionado de los indicados en el presente documento, particularmente estados tales que pueden estar asociados con actividad de JAK aberrante tales como enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis,
- 20 enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de
- 25 órgano). Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiomas uterino, cáncer de próstata). En una realización específica, el estado se selecciona de inflamación, tal como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), enfermedades inflamatorias del
- 30 intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis), estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica) y rechazo de trasplante de órgano; y degradación o degeneración de cartílago, huesos y/o articulaciones, tal como osteoartritis.
- 35 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos, en particular cáncer (por ejemplo tumores sólidos), leucemias, mieloma múltiple o psoriasis.
- 40 En aún otro aspecto de método de tratamiento, esta descripción proporciona un método para tratar un mamífero propenso a, o aquejado de, un estado que está causalmente relacionado con actividad de JAK anómala tal como se describe en el presente documento y comprende administrar una cantidad eficaz para tratar un estado o prevenir un estado de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en el presente documento.
- 45 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado que está causalmente relacionado con actividad de JAK anómala.
- En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, dándose a conocer a continuación en el presente documento rutas y protocolos sintéticos representativos.
- 50 Por consiguiente, un objeto principal de esta invención es proporcionar una serie novedosa de compuestos que pueden modificar la actividad de JAK y por tanto prevenir o tratar cualquier enfermedad que puede estar causalmente relacionada con la misma.
- 55 Un objeto adicional de esta invención es proporcionar una serie de compuestos que pueden tratar o aliviar enfermedades o síntomas de las mismas, tales como degradación de cartílago y/o hueso e inflamación relacionada y enfermedades de las articulaciones, que pueden estar causalmente relacionadas con la actividad de JAK.
- 60 Un objeto todavía adicional de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que pueden usarse en el tratamiento o la prevención de una variedad de estados patológicos, incluyendo las enfermedades asociadas con actividad de JAK tales como enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas
- 65 crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos),

malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano). Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiomas uterino, cáncer de próstata). En una realización específica el estado se selecciona de inflamación, tal como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica) y rechazo de trasplante de órgano; y degradación o degeneración de cartílago, huesos y/o articulaciones, tal como osteoartritis o cánceres (por ejemplo tumores sólidos o leucemias).

Otros objetos y ventajas resultarán evidentes a los expertos en la técnica a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada.

## 15 Descripción detallada de la invención

### DEFINICIONES

Se pretende que los siguientes términos tengan los significados presentados a continuación con los mismos y sean útiles para entender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

Al describir la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que cuando se describen en el presente documento cualquiera de los restos definidos a continuación puede estar sustituido con una variedad de sustituyentes y que se pretende que las definiciones respectivas incluyan tales restos sustituidos dentro de su alcance tal como se expone a continuación. A menos que se mencione lo contrario, el término "sustituido" debe definirse tal como se expone a continuación. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento.

Los artículos "un" y "una" pueden usarse en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

"Acilo" se refiere a un radical  $-C(O)R^{20}$ , en el que  $R^{20}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilmetilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. Grupos "acilo" a modo de ejemplo son  $-C(O)H$ ,  $-C(O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-C(O)$ - $(CH_2)_t$ (aril  $C_6-C_{10}$ ),  $-C(O)$ - $(CH_2)_t$ (heteroaril de 5-10 miembros),  $-C(O)$ - $(CH_2)_t$ (cicloalquil  $C_3-C_{10}$ ) y  $-C(O)$ - $(CH_2)_t$ (heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4.

"Acilo sustituido" se refiere a un radical  $-C(O)R^{21}$ , en el que  $R^{21}$  es independientemente

45 • alquilo  $C_1-C_8$ , sustituido con halo o hidroxilo; o

50 • cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo.

55 "Acilamino" se refiere a un radical  $-NR^{22}C(O)R^{23}$ , en el que  $R^{22}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, y  $R^{23}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, tal como se define en el presente documento. "Acilamino" a modo de ejemplo incluye, pero no se limita a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Grupos "acilamino" a modo de ejemplo son  $-NR^{21}C(O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-NR^{21}C(O)$ - $(CH_2)_t$ (aril  $C_6-C_{10}$ ),  $-NR^{21}C(O)$ - $(CH_2)_t$ (heteroaril de 5-10 miembros),  $-NR^{21}C(O)$ - $(CH_2)_t$ (cicloalquil  $C_3-C_{10}$ ) y  $-NR^{21}C(O)$ - $(CH_2)_t$ (heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 60 4, representando cada  $R^{21}$  independientemente H o alquilo  $C_1-C_8$ .

"Acilamino sustituido" se refiere a un radical  $-NR^{24}C(O)R^{25}$ , en el que:

65  $R^{24}$  es independientemente

• H, alquilo  $C_1-C_8$ , sustituido con halo o hidroxilo; o



• cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo; y

R<sup>25</sup> es independientemente

• H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo; o

• cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo;

siempre que al menos uno de R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> sea distinto de H.

“Alcoxilo” se refiere al grupo -OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Grupos alcoxilo particulares son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentoxilo, n-hexoxilo y 1,2-dimetilbutoxilo. Grupos alcoxilo particulares son alcoxilo inferior, es decir con entre 1 y 6 átomos de carbono. Grupos alcoxilo particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

“Alcoxilo sustituido” se refiere a un grupo alcoxilo sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de “sustituido” en el presente documento y se refiere particularmente a un grupo alcoxilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes y particularmente desde 1 hasta 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionados del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, -O-arilo, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxilo, tio-O-arilo, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-. Grupos “alcoxilo sustituido” a modo de ejemplo son -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo. Grupos “alcoxilo sustituido” a modo de ejemplo particulares son OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

“Alcoxicarbonilo” se refiere a un radical -C(O)-OR<sup>27</sup> en el que R<sup>27</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros, aralquilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros tal como se define en el presente documento. Grupos “alcoxicarbonilo” a modo de ejemplo son C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 1 hasta 4.

“Alcoxicarbonilo sustituido” se refiere a un radical -C(O)-OR<sup>28</sup> en el que R<sup>28</sup> representa:

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; o

• aralquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

“Alquilo” significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Un alquilo particular tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Es más particular un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo particular adicional tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos de cadena lineal a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo n-propilo y n-butilo. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo o butilo están unidos a una cadena de alquilo lineal, los grupos de cadena ramificada a modo de ejemplo incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo e isoamilo.

“Alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de “sustituido” en el presente documento y se refiere particularmente a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes y particularmente desde 1 hasta 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxilo (-O-acilo u -OC(O)R<sup>2</sup>), alcoxilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino (-NR<sup>2</sup>-alcoxicarbonilo o -NH-C(O)-OR<sup>27</sup>), amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido o -C(O)-NR<sup>2</sup>), aminocarbonilamino (-NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>), aminocarboniloxilo (-O-C(O)-NR<sup>2</sup>), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, -O-arilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo y -S(O)<sub>2</sub>-arilo. En una realización particular “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo, ciano, nitro,

trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR''SO_2R''$ ,  $-SO_2NR''R''$ ,  $-C(O)R''$ ,  $-C(O)OR''$ ,  $-OC(O)R''$ ,  $-NR''C(O)R''$ ,  $-C(O)NR''R''$ ,  $-NR''R''$  o  $-(CR''R'')_mOR''$ ; en los que cada  $R''$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-(CH_2)_t(aril\ C_6-C_{10})$ ,  $-(CH_2)_t(heteroaril\ de\ 5-10\ miembros)$ ,  $-(CH_2)_t(cicloalquil\ C_3-C_{10})$  y  $-(CH_2)_t(heterocicloalquil\ de\ 4-10\ miembros)$ , en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo. Cada uno de  $R''$  y  $R'''$  representa independientemente H o alquilo  $C_1-C_8$ .

“Amino” se refiere al radical  $-N-H_2$ .

“Amino sustituido” se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de “sustituido” en el presente documento y se refiere particularmente al grupo  $-N(R^{33})_2$  en el que cada  $R^{33}$  se selecciona independientemente de:

• hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ; o

• alquilo  $C_1-C_8$ , sustituido con halo o hidroxilo; o

•  $-(CH_2)_t(aril\ C_6-C_{10})$ ,  $-(CH_2)_t(heteroaril\ de\ 5-10\ miembros)$ ,  $-(CH_2)_t(cicloalquil\ C_3-C_{10})$  o  $-(CH_2)_t(heterocicloalquil\ de\ 4-10\ miembros)$  en los que t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo; o

• ambos grupos  $R^{33}$  están unidos para formar un grupo alquileno.

Cuando ambos grupos  $R^{33}$  son hidrógeno,  $-N(R^{33})_2$  es un grupo amino. Grupos “amino sustituido” a modo de ejemplo son  $-NR^{33}$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-NR^{33}-(CH_2)_t(aril\ C_6-C_{10})$ ,  $-NR^{33}-(CH_2)_t(heteroaril\ de\ 5-10\ miembros)$ ,  $-NR^{33}-(CH_2)_t(cicloalquil\ C_3-C_{10})$  y  $-NR^{33}-(CH_2)_t(heterocicloalquil\ de\ 4-10\ miembros)$ , en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4, cada  $R^{33}$  representa independientemente H o alquilo  $C_1-C_8$ ; y cualquier grupo alquilo presente puede estar a su vez sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo. Para evitar cualquier duda, el término “amino sustituido” incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido tal como se definen a continuación.

“Alquilamino” se refiere al grupo  $-NHR^{34}$ , en el que  $R^{34}$  es alquilo  $C_1-C_8$ .

“Alquilamino sustituido” se refiere al grupo  $-NHR^{35}$ , en el que  $R^{35}$  es alquilo  $C_1-C_8$ ; y el grupo alquilo está sustituido con halo; amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo.

“Dialquilamino” se refiere al grupo  $-NR^{42}R^{43}$ , en el que cada uno de  $R^{42}$  y  $R^{43}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_8$ .

“Dialquilamino sustituido” se refiere al grupo  $-NR^{44}R^{45}$ , en el que cada uno de  $R^{44}$  y  $R^{45}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_8$ ; y el grupo alquilo está independientemente sustituido con halo, hidroxilo, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo.

“Aminosulfonilo” o “sulfonamida” se refieren al radical  $-S(O_2)NH_2$ .

“Aminosulfonilo sustituido” o “sulfonamida sustituida” se refieren a un radical tal como  $-S(O_2)N(R^{48})_2$  en el que cada  $R^{48}$  se selecciona independientemente de:

• H, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o

• alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con halo o hidroxilo; o

• cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o

heteroaralquilo, sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo;

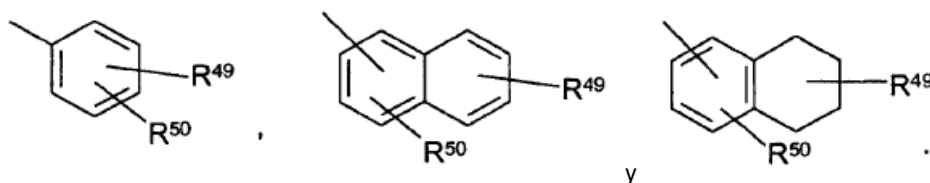
siempre que al menos un R<sup>48</sup> sea distinto de H.

5 Grupos "aminosulfonilo sustituido" o "sulfonamida sustituida" a modo de ejemplo son -S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>48</sup>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>48</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>48</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>48</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>48</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4; cada R<sup>48</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

15 "Arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromático original. En particular arilo se refiere a una estructura de anillos aromática, monocíclica o policíclica, que incluye desde 5 hasta 12 miembros de anillo, más habitualmente de 6 a 10. Cuando el grupo arilo es un sistema de anillos monocíclico contiene preferiblemente 6 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

25 "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento y se refiere particularmente a un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes, particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente. Particularmente, "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ciano, hidroxilo, 30 alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y amino.

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



35 En estas fórmulas uno de R<sup>49</sup> y R<sup>50</sup> puede ser hidrógeno y al menos uno de R<sup>49</sup> y R<sup>50</sup> se selecciona cada uno independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hetero-O-arilo, alquilamino, NR<sup>51</sup>COR<sup>52</sup>, NR<sup>51</sup>SOR<sup>52</sup>, NR<sup>51</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>52</sup>, COO-alquilo, COO-arilo, CONR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, CONR<sup>51</sup>OR<sup>52</sup>, NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, S-alquilo, SO-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, S-arilo, SO-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo; o R<sup>49</sup> y R<sup>50</sup> pueden estar unidos para formar un anillo cíclico (saturado o no saturado) de desde 5 hasta 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros.

45 "Aralquilo" se refiere a un radical -O-alquilarilo en el que alquilarilo es tal como se define en el presente documento.

"Aralquilo sustituido" se refiere a un radical -O-alquilarilo en el que alquilarilo es tal como se define en el presente documento; y cualquier grupo arilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, ciano, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

"Azido" se refiere al radical -N<sub>3</sub>.

55 "Amido" se refiere al radical -C(O)NH<sub>2</sub>.

"Amido sustituido" se refiere al radical -C(O)N(R<sup>53</sup>)<sub>2</sub> en el que cada R<sup>53</sup> es independientemente

60 • H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroalquilo; o

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo o hidroxilo; o

5 • cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo;

siempre que al menos un R<sup>53</sup> sea distinto de H.

10 Grupos "amido sustituido" a modo de ejemplo son -C(O)NR<sup>53</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)NR<sup>53</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),  
 15 -C(O)N<sup>53</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -C(O)NR<sup>53</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -C(O)NR<sup>53</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4, cada R<sup>53</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

"Carboxilo" se refiere al radical -C(O)OH.

20 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo no aromático cíclico, que tienen desde 3 hasta 10 átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un único anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en el presente documento y se refiere particularmente a un grupo cicloalquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes y particularmente desde 1 hasta 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente.

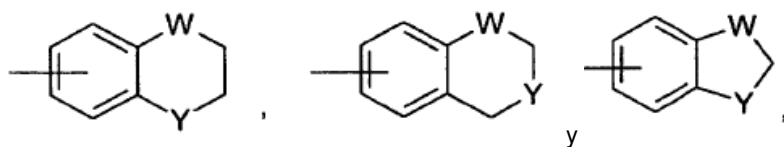
30 "Ciano" se refiere al radical -CN.

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Grupos halo particulares son o bien fluoro o bien cloro.

35 "Hetero", cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han sustituido por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalquenilo, por ejemplo cicloheteroalquenilo y similares que tienen desde 1 hasta 5 y particularmente desde 1 hasta 3 heteroátomos.

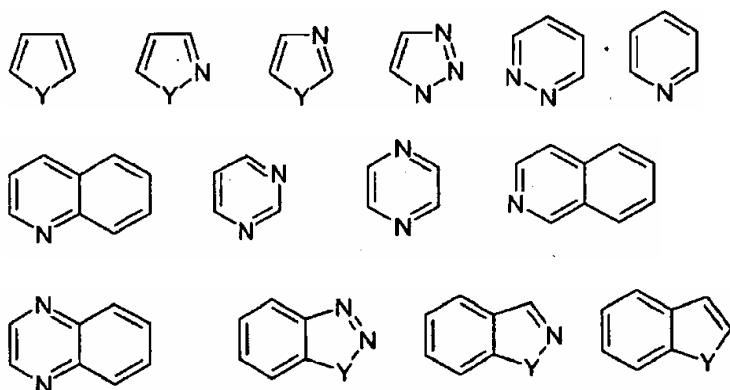
40 "Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos y de 5 a 12 miembros de anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros condensados o dos anillos de seis miembros condensados o, a modo de ejemplo adicional, dos anillos de cinco miembros condensados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos normalmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más normalmente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos, de cinco miembros, incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos, de seis miembros, incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de cinco miembros condensado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de seis miembros condensado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos de seis miembros condensados incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

Los ejemplos de arilo representativo que tiene heteroátomos que contienen sustitución incluyen los siguientes:



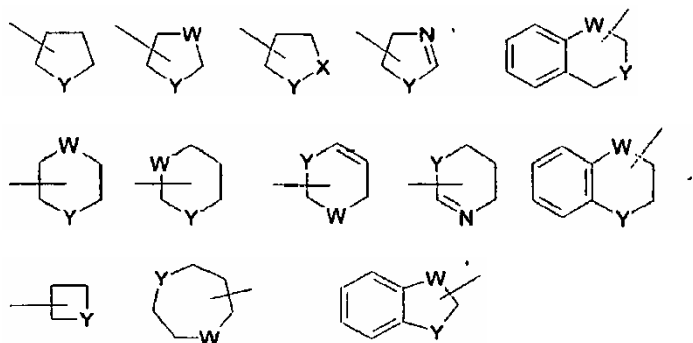
5 en los que cada W se selecciona de  $C(R^{54})_2$ ,  $NR^{54}$ , O y S; y cada Y se selecciona de carbonilo,  $NR^{54}$ , O y S; y  $R^{54}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$  y heteroarilo de 5-10 miembros.

10 Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



15 en los que cada Y se selecciona de carbonilo, N,  $NR^{55}$ , O y S; y  $R^{55}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$  y heteroarilo de 5-10 miembros.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático, heterocíclico, estable, de 4-10 miembros, y/o que incluye anillos que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, condensados al mismo. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y sólo necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Los ejemplos todavía adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquilpiperidinas tales como N-metilpiperidina. En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo:



35 40 en los que cada W se selecciona de  $CR^{56}$ ,  $C(R^{56})_2$ ,  $NR^{56}$ , O y S; y cada Y se selecciona de  $NR^{56}$ , O y S; y  $R^{56}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxilo (-O-acilo u -OC(O) $R^{20}$ ), alcóxido, alcocarbonilo, alcocarbonilamino (- $NR^2$ -alcocarbonilo o -NH-C(O)-OR<sup>27</sup>), amino, amino sustituido,

aminocarbonilo (amido o  $-C(O)-NR''_2$ ), aminocarbonilamino ( $-NR'-C(O)-NR''_2$ ), aminocarboniloxilo ( $-O-C(O)-NR''_2$ ), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo,  $-O$ -arilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, nitro, tiol,  $-S$ -alquilo,  $-S$ -arilo,  $-S(O)$ -alquilo,  $-S(O)$ -arilo,  $-S(O)_2$ -alquilo y  $-S(O)_2$ -arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

5 "Hidroxilo" se refiere al radical  $-OH$ .

"Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

10 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno independientemente por sustituyente(s) igual(es) o diferente(s). Pueden seleccionarse sustituyentes típicos del grupo que consiste en:

15 halo- $R^{57}$ ,  $-O-$ ,  $=O$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-S-$ ,  $=S$ ,  $-NR^{57}R^{58}$ ,  $=NR^{57}$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $S(O)_2O-$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ ,  $-OS(O)_2O-$ ,  $-OS(O)_2R^{51}$ ,  $-P(O)(O-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{57})(O-)$ ,  $-OP(O)(OR^{57})(OR^{58})$ ,  $-C(O)R^{57}$ ,  $-C(S)R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{57}R^{58}$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)OR^{57}$ ,  $-NR^{59}C(O)NR^{57}R^{58}$ ,  $-NR^{59}C(S)NR^{57}R^{58}$ ,  $-NR^{60}C(NR^{59})NR^{51}R^{58}$  y  $-C(NR^{59})NR^{57}R^{58}$ ;

20 en los que cada  $R^{57}$ ,  $R^{58}$ ,  $R^{59}$  y  $R^{60}$  son independientemente:

• hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , arilalquilo, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo; o

• alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con halo o hidroxilo; o

25 • arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $C_6-C_{10}$  o heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituidos con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo.

30 En una realización particular, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes, particularmente con de 1 a 3 sustituyentes, en particular con un grupo sustituyente.

En una realización particular adicional el grupo o los grupos sustituyentes se seleccionan de: halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR''SO_2R''$ ,  $-SO_2NR''R''$ ,  $-C(O)R''$ ,  $-C(O)OR''$ ,  $-OC(O)R''$ ,  $-NR''C(O)R''$ ,  $-C(O)NR''R''$ ,  $-NR''R''$ ,  $-(CR''R'')_mOR''$ , en los que, cada  $R''$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-(CH_2)_t$ (aril  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (heteroaril de 5-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (cicloalquil  $C_3-C_{10}$ ) y  $-(CH_2)_t$ (heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de desde 0 hasta 4; y

• cualquier grupo alquilo presente puede estar a su vez sustituido con halo o hidroxilo; y

40 • cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo. Cada  $R''$  representa independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ .

45 "Sulfanilo sustituido" se refiere al grupo  $-SR^{61}$ , en el que  $R^{61}$  se selecciona de:

• alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o

50 • alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; o

• cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo.

60 Grupos "sulfanilo sustituido" a modo de ejemplo son  $-S$ -(alquil  $C_1-C_8$ ) y  $-S$ -(cicloalquil  $C_3-C_{10}$ ),  $-S$ -( $CH_2$ )<sub>t</sub>(aril  $C_6-C_{10}$ ),  $-S$ -( $CH_2$ )<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros),  $-S$ -( $CH_2$ )<sub>t</sub>(cicloalquil  $C_3-C_{10}$ ) y  $-S$ -( $CH_2$ )<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de desde 0 hasta 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, hidroxialquilo  $C_1-C_4$  no sustituido o haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido o hidroxilo. El término "sulfanilo sustituido" incluye los grupos "alquilsulfanilo" o "alquiltio", "alquiltio sustituido" o "alquilsulfanilo sustituido", "cicloalquilsulfanilo" o "cicloalquiltio", "cicloalquilsulfanilo sustituido" o "cicloalquiltio sustituido", "arilsulfanilo" o "ariltio" y "heteroarilsulfanilo" o "heteroariltio" tal como se definen a continuación.

65 "Sulfinilo sustituido" se refiere al grupo  $-S(O)R^{68}$ , en el que  $R^{68}$  se selecciona de:

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o

5 • alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; o

• cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroaralquilo, sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

10 Grupos "sulfino sustituido" a modo de ejemplo son -S(O)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y -S(O)-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -S(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -S(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo. El término sulfino sustituido incluye los grupos "alquilsulfino", "alquilsulfino sustituido", "cicloalquilsulfino", "cicloalquilsulfino sustituido", "arilsulfino" y "heteroarilsulfino" tal como se define en el presente documento.

20 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>R<sup>75</sup>, en el que R<sup>75</sup> se selecciona de:

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o

25 • alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; o

• cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

30 Grupos "sulfonilo sustituido" a modo de ejemplo son -S(O)<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo. El término sulfonilo sustituido incluye los grupos alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo sustituido, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo.

40 "Sulfo" o "ácido sulfónico" se refieren a un radical tal como -SO<sub>3</sub>H.

"Sulfo sustituido" o "éster de ácido sulfónico" se refieren al grupo -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>82</sup>, en el que R<sup>82</sup> se selecciona de:

45 • alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroaralquilo; o

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; o

50 • cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

55 Grupos "sulfo sustituido" o "éster de ácido sulfónico" a modo de ejemplo son -S(O)<sub>2</sub>-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>-O-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros), -S(O)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

60 "Tio" se refiere al grupo -SH.

65 Un experto habitual en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente viable, ya sea aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente viable y estable.

“Farmacéuticamente aceptable” significa aprobado o que puede aprobarse por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos o que se indica en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no son tóxicas y pueden ser sales de adición de base y sales de adición de ácido orgánicas o inorgánicas. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se sustituye por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se muestran a modo de ejemplo mediante cationes sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

“Profármacos” se refiere a compuestos, incluyendo derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten, mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquil morfolina y similares.

“Solvato” se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un disolvente, habitualmente mediante reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye puentes de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse por ejemplo en forma cristalina y pueden solvotarse o hidratarse. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En determinados casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca solvatos tanto en fase de disolución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

“Sujeto” incluye seres humanos. Los términos “ser humano”, “paciente” y “sujeto” se usan de manera intercambiable en el presente documento.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del sujeto que va a tratarse.

“Prevenir” o “prevención” se refieren a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno (es decir, provocar que no se desarrolle al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que puede estar expuesto a un agente que provoca la enfermedad o predispuesto a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad”.

El término “profilaxis” se refiere a la “prevención” y se refiere a una medida o un procedimiento cuyo propósito es prevenir, en vez de tratar o curar, una enfermedad. Los ejemplos no limitativos de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes en el hospital que corren el riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a inmovilización; y la administración de un agente contra la malaria tal como cloroquina, antes de una visita a una región geográfica en la que la malaria es endémica o el riesgo de contraer la malaria es alto.

“Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una realización, a mejorar la enfermedad



o el trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, el grado o la gravedad de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refieren a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En una realización adicional, “tratar” o “tratamiento” se refieren a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento el término “estado(s) que implica(n) inflamación” se refiere al grupo de estados que incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis), estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica) y enfermedades relacionadas que implican al cartílago, tales como las de las articulaciones. Particularmente el término se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma) y enfermedades inflamatorias del intestino.

Tal como se usan en el presente documento los términos “estado(s) que implica(n) una respuesta inmunitaria” o “enfermedades autoinmunitarias” se usan de manera intercambiable y se refieren al grupo de enfermedades que incluyen enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluyendo estados tales como EPOC, asma (por ejemplo asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma infantil) particularmente asma inveterado o crónico (por ejemplo asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con la misma, eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis por contacto y dermatitis eczematosas adicionales, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Particularmente el término se refiere a EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

Tal como se usa en el presente documento el término “rechazo de trasplante” se refiere al rechazo agudo o crónico de alo o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos, por ejemplo, de islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido de la córnea, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago o enfermedades de injerto contra huésped.

Tal como se usa en el presente documento el término “enfermedad(es) proliferativa(s)” se refiere a estados tales como cáncer (por ejemplo leiomiomas uterino o cáncer de próstata), trastornos mieloproliferativos, denominados en particular mutaciones de activación de Re JAK2 (policitemia vera, trombocitemia esencial y metaplasia mieloide con mielofibrosis), leucemia (por ejemplo leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda), mieloma múltiple, psoriasis, reestenosis, esclerodermis o fibrosis. En particular el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cáncer” se refiere a un crecimiento maligno o benigno de células en la piel o en órganos del cuerpo, por ejemplo, pero sin limitación, mama, próstata, pulmón, riñón, páncreas, estómago o intestino. Un cáncer tiende a infiltrarse en tejido adyacente y propagarse (metastatizarse) a órganos distantes, por ejemplo a hueso, hígado, pulmón o al cerebro. Tal como se usa en el presente documento el término cáncer incluye tanto tipos de células de tumor metastático, tales como, pero sin limitarse a, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y mastocitoma, como tipos de carcinoma tisular, tales como, pero sin limitarse a, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de hígado primario, cáncer de ovarios, cáncer de próstata y leiomiomas uterino.

Tal como se usa en el presente documento el término “leucemia” se refiere a enfermedades neoplásicas de la sangre y de órganos formadores de sangre. Tales enfermedades pueden provocar disfunción de la médula ósea y del sistema inmunitario, lo que hace que el huésped sea altamente propenso a infección y hemorragia. En particular el término leucemia se refiere a leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Tal como se usan en el presente documento los términos “enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago” o “enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos” incluyen estados tales como osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis tales como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Meleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

Tal como se usa en el presente documento el término “malformación/malformaciones de cartílago congénita(s)” incluye estados tales como condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, pero sin limitación, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados.

Tal como se usa en el presente documento el término “enfermedad(es) asociada(s) con hipersecreción de IL6” incluye estados tales como enfermedad de Castleman, mieloma múltiple, psoriasis, sarcoma de Kaposi y/o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

5 Se pretende que “compuesto(s) de la invención”, y expresiones equivalentes, abarquen compuestos de la(s) fórmula(s) descritas anteriormente en el presente documento, expresión que incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto lo permita. De manera similar, se pretende que la referencia a productos intermedios, tanto si se reivindican en sí mismos como si no, abarque sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

10 Cuando se hace referencia a intervalos en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, debe considerarse que la cita de un intervalo es una representación de cada miembro de dicho intervalo.

15 Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en sus formas tanto de ácido como de derivado de ácido, pero en la forma sensible de ácido con frecuencia se ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos sencillos derivados de grupos ácidos colgantes en los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxicarbonil)oxi)alquílicos. Profármacos particulares de este tipo son los ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, alquenílicos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arílicos, arílicos C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> sustituidos y arilalquílicos C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> de los compuestos de la invención.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “variante isotópica” se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. Por ejemplo, una “variante isotópica” de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radiactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (<sup>2</sup>H o D), carbono-13 (<sup>13</sup>C), nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza tal sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser <sup>2</sup>H/D, cualquier carbono puede ser <sup>13</sup>C o cualquier nitrógeno puede ser <sup>15</sup>N, y que la presencia y la colocación de tales átomos puede determinarse dentro de la experiencia en la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir <sup>3</sup>H y carbono-14, es decir <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección. Además, pueden prepararse compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, y serán útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

30 Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento, radiactivas o no, queden abarcadas dentro del alcance de la invención.

45 También debe entenderse que compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero se diferencian en la naturaleza o secuencia de la unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”.

50 Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereómeros” y aquellos que son imágenes especulares que no pueden superponerse uno de otro se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog o por la manera en la que la molécula gira el plano de luz polarizada y se denomina dextrógiro o levógiro (es decir, isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir o bien como cualquier enantiómero individual o bien como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina “mezcla racémica”.

60 Los “tautómeros” se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en cuanto al desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de electrones  $\square$  y un átomo (habitualmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante tratamiento o bien con ácido o bien con base. Otro ejemplo de tautomería son las formas aci y nitro de fenilnitrometano, que también se forman mediante tratamiento con ácido o base.

65 Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para obtener la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

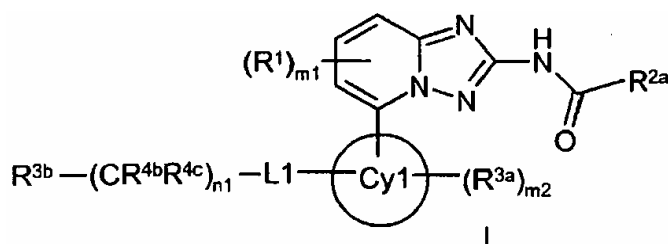
Los compuestos de esta invención pueden presentar uno o más centros asimétricos; por tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos.

- 5 A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o mención de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otro modo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica.

## 10 LOS COMPUESTOS

La presente invención se basa en el descubrimiento de que inhibidores de JAK son útiles para el tratamiento de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano). Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiocarcinoma uterino, cáncer de próstata), en particular enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones y/o inflamación, mediante la administración de un compuesto de la invención. Los presentes compuestos pueden ser inhibidores de uno o más miembros de la familia de JAK; específicamente pueden inhibir la actividad de una o más de JAK1, JAK2, JAK3 y/o TYK2.

Por consiguiente, en un primer aspecto, se dan a conocer compuestos de 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridina que tienen una fórmula (I):



en la que

35 Cy1 se selecciona de arilo y heteroarilo;

L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)CO-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4a</sup>)- o -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>-;

40 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o no sustituido, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, halo e hidroxilo;

45 cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino sustituido o no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilalquioxilo, arilalquioxilo sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, sulfanilo sustituido, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido o no sustituido, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, halo, heteroarilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, nitro y tiol;

55 R<sup>2a</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido;

o  $R^{3b}$  se selecciona independientemente de  $O-R^{3c}$ ,  $NH-R^{3c}$ ,  $CO-R^{3c}$  y  $CON(R^{4a})-R^{3c}$ ; y  $R^{3c}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido;

cada  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_7$  o cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido, acilo sustituido o no sustituido;

$m_1$  es 0, 1 ó 2;  $m_2$  es 0, 1, 2 ó 3; y  $n_1$  es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que

i) cuando L1 sea  $-O-$ ,  $-N(R^{4a})-$ ,  $-CH_2-N(R^{4a})-$ ,  $-CON(R^{4a})-$  o  $-SO_2N(R^{4a})-$  y  $R^{3b}$  sea distinto de cicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, entonces  $n_1$  sea 1, 2, 3 ó 4;

ii) cuando Cy1 sea Ph, L1 sea un enlace,  $n_1$  sea 0 y  $R^{3b}$  sea  $-OR^{3c}$ , entonces  $R^{3c}$  sea distinto de Me o  $CF_3$ ;

o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona compuestos según la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano) o enfermedades proliferativas.

En una descripción adicional, el compuesto es según la fórmula (I) anterior en la que:

Cy1 se selecciona de arilo y heteroarilo;

L1 se selecciona de un enlace sencillo,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C[=N(R^{4a})]-$ ,  $-N(R^{4a})-$ ,  $-CON(R^{4a})-$ ,  $-SO_2N(R^{4a})-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R^{4a})CO-$ ,  $-CH_2-N(R^{4a})-$  o  $-N(R^{4a})SO_2-$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_6$  no sustituido, acilo no sustituido, acilamino no sustituido, alcoxilo  $C_1-C_6$  no sustituido, amido no sustituido, amino no sustituido, aminosulfonilo no sustituido, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, carboxilo, ciano, cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, halo e hidroxilo;

cada  $R^{3a}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_6$  no sustituido, acilo no sustituido, acilamino no sustituido, alcoxilo  $C_1-C_6$  no sustituido, amido no sustituido, alcoxycarbonilo no sustituido, arilalquioxilo no sustituido, amino no sustituido, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, aminosulfonilo (aminosulfonilo que puede estar sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido), ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, halo, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, nitro y tiol;

$R^{2a}$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_6$  no sustituido y cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido;

$R^{3b}$  se selecciona independientemente de arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, haloalcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido, heteroarilo de 5-7 miembros no sustituido, acilamino no sustituido, amino no sustituido, ciano,  $-(CH_2)_{1-4}-CN$ ), cicloalquilo  $C_3-C_7$  (cicloalquilo  $C_3-C_7$  que puede estar sustituido con ciano), heterocicloalquilo de 4-7 miembros (heterocicloalquilo de 4-7 miembros que puede estar sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  (alquilo  $C_1-C_4$  que puede estar sustituido con arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxilo  $C_1-C_4$ ,  $-O$ -arilo,  $-O$ -heteroarilo, OH), haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido), OH, halo, ciano, acilo (acilo que puede estar sustituido con arilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido), heteroarilo (heteroarilo que puede estar sustituido con halo), dialquilamino  $C_1-C_4$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido,  $-O$ -heteroarilo no sustituido, amido (amido que puede estar sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido), alcoxilo  $C_1-C_4$  no sustituido), heteroarilo de 5-10 miembros (heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  (alquilo  $C_1-C_4$  que puede estar sustituido con arilo no sustituido), haloalquilo  $C_1-C_4$  no sustituido, amido no sustituido, halo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros (heterocicloalquilo que

puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, OH, arilo (arilo que puede estar sustituido con haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), heteroarilo de 5-7 miembros no sustituido, carboxilo (carboxilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido)),

5 o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de O-R<sup>3c</sup>, NH-R<sup>3c</sup>, CO-R<sup>3c</sup> y CON(R<sup>4a</sup>)-R<sup>3c</sup>;

y R<sup>3c</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido con arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, heterocicloalquilo de 5-7 miembros no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido), heteroarilo de 5-10 miembros (heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido)), arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, CN, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, amido no sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CN), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido con), heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros (heteroarilo que puede estar sustituido con halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido);

15 cada R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, dialquilamino no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, acilo (acilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido);

20 m1 es 0, 1 ó 2; m2 es 0, 1, 2 ó 3; y n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que

25 cuando L1 sea -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)- o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)- y R<sup>3b</sup> sea distinto de cicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, entonces n1 sea 1, 2, 3 ó 4;

o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

30 En otra descripción, el compuesto es según la fórmula I anterior en la que:

Cy1 se selecciona de arilo y heteroarilo;

35 L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)CO-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4a</sup>)- o -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>-;

40 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, acilo no sustituido, acilamino no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, amido no sustituido, amino no sustituido, aminosulfonilo no sustituido, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, halo e hidroxilo;

45 cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, acilo no sustituido, acilamino no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, amido no sustituido, alcoxycarbonilo no sustituido, arilalquinoxilo no sustituido, amino no sustituido, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, aminosulfonilo (aminosulfonilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, halo, heteroarilo no sustituido, hidroxilo, nitro y tiol;

50 R<sup>2a</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, heteroarilo de 5-7 miembros no sustituido, acilamino no sustituido, amino no sustituido, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CN), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido con ciano), heterocicloalquilo de 4-7 miembros (heterocicloalquilo de 4-7 miembros que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo, -O-heteroarilo, OH), haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), OH, halo, ciano, acilo (acilo que puede estar sustituido con arilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), heteroarilo (heteroarilo que puede estar sustituido con halo), dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, -O-heteroarilo no sustituido, amido (amido que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), heteroarilo de 5-10 miembros (heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con arilo no sustituido), haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, amido no sustituido, halo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros (heterocicloalquilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido), alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, OH, arilo (arilo que puede estar sustituido con haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido) heteroarilo de 5-7 miembros no sustituido, carboxilo (carboxilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido)),

o R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente de O-R<sup>3c</sup>, NH-R<sup>3c</sup>, CO-R<sup>3c</sup> y CON(R<sup>4a</sup>)-R<sup>3c</sup>; y R<sup>3c</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar sustituido con arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, heterocicloalquilo de 5-7 miembros no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido), heteroarilo de 5-10 miembros (heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido)), arilo (arilo que puede estar sustituido con halo, CN, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, amido no sustituido, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CN), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros (heteroarilo que puede estar sustituido con halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido.);

cada R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, dialquilamino no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, acilo (acilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido);

m1 es 0, 1 ó 2; m2 es 0, 1, 2 ó 3; y n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

siempre que

cuando L1 sea -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)- o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)- y R<sup>3b</sup> sea distinto de cicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, entonces n1 sea 1, 2, 3 ó 4;

o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

En una descripción, con respecto a compuestos de fórmula I, m1 es 0.

En una descripción, con respecto a compuestos de fórmula I, m1 es 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido y halo.

En una descripción particular, con respecto a compuestos de fórmula I, m1 es 1 ó 2 y cada R' se selecciona independientemente de Me, CF<sub>3</sub>, Cl y F.

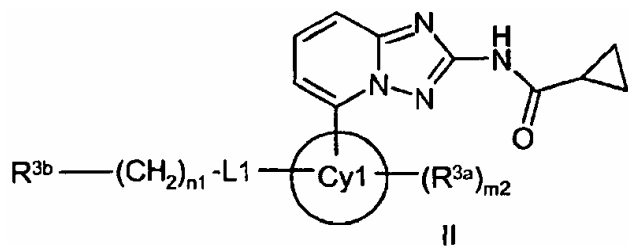
En una descripción, con respecto a compuestos de fórmula I, R<sup>2a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

En otra descripción, con respecto a compuestos de fórmula I, R<sup>2a</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido.

En una descripción particular, con respecto a compuestos de fórmula I, R<sup>2a</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En una descripción adicional, con respecto a compuestos de fórmula I, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se seleccionan independientemente de H y Me.

En una descripción más particular, con respecto a compuestos de fórmula I, el compuesto es según la fórmula II:



en la que Cy1, L1, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, m2 y n1 son tal como se describieron para la fórmula I.

En una descripción, con respecto a compuestos de fórmula II, Cy1 es Ph; y m2 es 0.

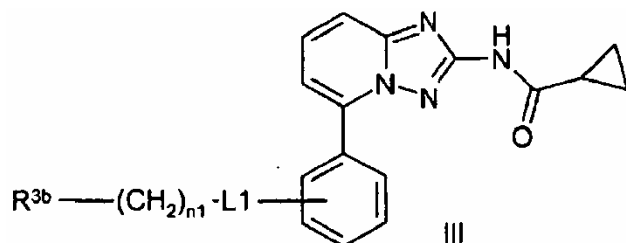
En una descripción, con respecto a compuestos de fórmula II, Cy1 es Ph; m2 es 1, 2 ó 3; y cada R<sup>3a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halo.

En una descripción particular, con respecto a compuestos de fórmula II, Cy1 es Ph; m2 es 1, 2 ó 3; y cada R<sup>3a</sup> es independientemente Cl, F, Me, Et, OMe, CF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONMe<sub>2</sub>, CONHMe, CN, NHCMe, COOH, OH o COOEt.

En otra descripción, con respecto a compuestos de fórmula II, Cy1 es piridilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, imidazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, indolilo sustituido o no

sustituido, indazolilo sustituido o no sustituido, bencimidazolilo sustituido o no sustituido, benzofuranilo sustituido o no sustituido, benzodioxanilo sustituido o no sustituido, benzoxazolilo sustituido o no sustituido, quinolinilo sustituido o no sustituido o isoquinolinilo sustituido o no sustituido; y m2 es 0.

- 5 En una realización más particular, la invención se refiere al compuesto según la fórmula III:



en la que L1, R<sup>3b</sup> y n1 son tal como se describieron para la fórmula 1.

- 10 En una realización, con respecto a compuestos de fórmula III, R<sup>3b</sup> es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido.

- 15 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido.

- 20 En otra realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido.

- 25 En una realización más particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es ciclopropilo sustituido o no sustituido, ciclobutilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido o ciclopentilo sustituido o no sustituido.

- 30 En una realización, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de: un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido.

- 35 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, imidazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, tetrazolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, oxadiazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, indolilo sustituido o no sustituido, indazolilo sustituido o no sustituido, bencimidazolilo sustituido o no sustituido, benzofuranilo sustituido o no sustituido, benzodioxanilo sustituido o no sustituido, benzoxazolilo sustituido o no sustituido, quinolinilo sustituido o no sustituido o isoquinolinilo sustituido o no sustituido.

- 40 En una realización, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de: un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido, siempre que cuando el heterociclo esté unido mediante un heteroátomo y L1 sea -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)- y -CON(R<sup>4a</sup>)-, n1 no sea 0 ni 1.

- 45 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de: un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, -C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo, fenilo u OH, siempre que cuando el heterociclo esté unido mediante un heteroátomo y L1 sea -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)- y -CON(R<sup>4a</sup>)-, n1 no sea 0 ni 1.

- 50 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 es un enlace sencillo.

- 55 En otra realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de -O- y -N(R<sup>4a</sup>)-.

En otra realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-.

En otra realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de  $-\text{CON}(\text{R}^{4a})-$  y  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{4a})-$ .

5 En otra realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 se selecciona de  $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{SO}_2-$  y  $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{CO}-$ .

En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula III, L1 es  $-\text{C}[\text{N}(\text{R}^{4a})]-$ ,

10 En un aspecto adicional de la invención  $\text{R}^{4a}$  es H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido.

En una realización, con respecto a compuestos de fórmula I,  $\text{R}^{4a}$  es H

15 En una realización, con respecto a compuestos de fórmula I,  $\text{R}^{4a}$  es  $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{-R}^{6a}$ ; en la que  $n2$  es 0, 1, 2 y  $\text{R}^{6a}$  es H, CN,  $\text{NMe}_2$  o tetrahidrofuranilo.

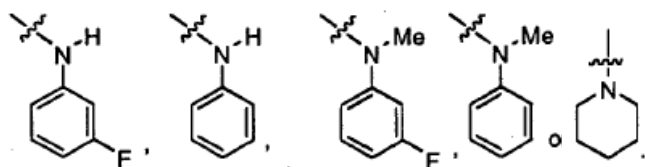
En otra realización, con respecto a compuestos de fórmula I,  $\text{R}^{4a}$  es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{n2}\text{-R}^{6a}$ ; en la que  $n2$  es 0 ó 1 y  $\text{R}^{6a}$  es H u OMe.

20

En otra realización, con respecto a compuestos de fórmula I,  $\text{R}^{3b}$  es OPh y O-(4-F-Ph).

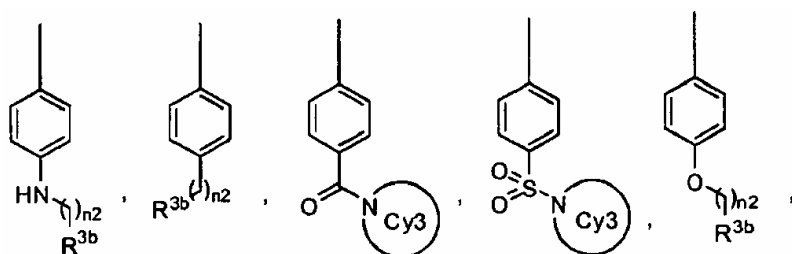
En otra descripción, con respecto a compuestos de fórmula I,  $\text{R}^{3b}$  es  $\text{CO-R}^{3c}$ ; y  $\text{R}^{3c}$  es:

25



En una realización, el compuesto es según la fórmula III y  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}\text{-R}^{3b}$  es:

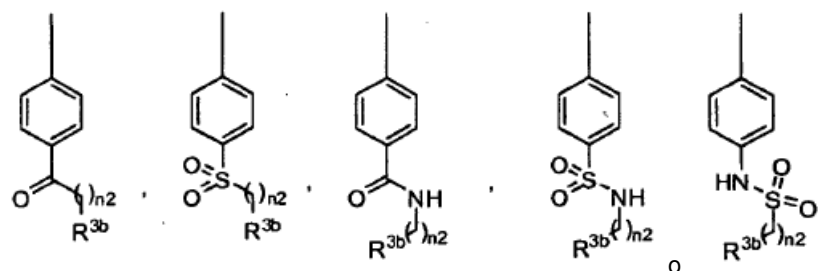
30



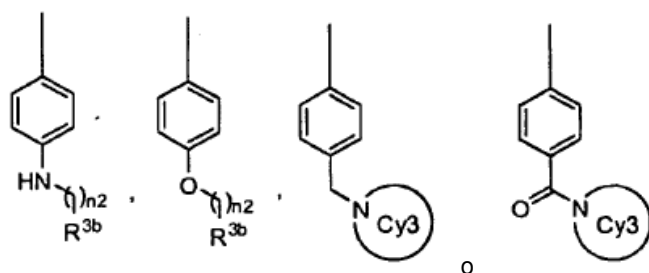
35

en los que  $n2$  es  $n1$ ; y  $\text{R}^{3b}$  y  $n1$  son tal como se describieron para la fórmula 1; y Cy3 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido.

En otra realización, el compuesto es según la fórmula III y  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}\text{-R}^{3b}$  es:





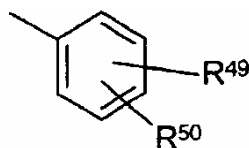


en los que  $n_2$  es  $n_1$ ; y  $R^{3b}$  y  $n_1$  son tal como se describieron para la fórmula 1; y Cy3 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido.

5 En una realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es arilo no sustituido.

En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es arilo sustituido.

10 En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es



15 y uno de  $R^{49}$  y  $R^{50}$  puede ser hidrógeno y al menos uno de  $R^{49}$  y  $R^{50}$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo  $C_1-C_8$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, alcoxilo  $C_1-C_8$ , hetero-O-arilo, alquilamino,  $\text{NR}^{51}\text{COR}^{52}$ ,  $\text{NR}^{51}\text{SOR}^{52}\text{NR}^{51}\text{SO}_2\text{R}^{52}$ ,  $\text{COO}$ -alquilo,  $\text{COO}$ -arilo,  $\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $\text{CONR}^{51}\text{OR}^{52}$ ,  $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ , S-alquilo, SO-alquilo,  $\text{SO}_2$ -alquilo, S-arilo, SO-arilo,  $\text{SO}_2$ -arilo; o  $R^{49}$  y  $R^{50}$  pueden estar unidos para formar un anillo cíclico (saturado o no saturado) de desde 5 hasta 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S.  $R^{51}$  y  $R^{52}$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros.

20 En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es arilo, sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , haloalcoxilo  $C_1-C_8$ , ciano, hidroxilo, alcoxilo  $C_1-C_8$  y amino.

25 En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es fenilo, sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , haloalcoxilo  $C_1-C_8$ , ciano, hidroxilo, alcoxilo  $C_1-C_8$  y amino.

30 En una realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  y  $R^{3b}$  son tal como se describieron en el párrafo anterior y la sustitución es distinta de 3-OMe.

En otra realización, el compuesto es distinto de N-[5-[4-[(3-metoxifenil)-metoxi]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-ciclopropanocarboxamida.

35 En una realización particular, el grupo  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es heteroarilo sustituido o no sustituido.

40 En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo no sustituidos.

45 En otra realización, el grupo  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo, sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-\text{NR}^m\text{SO}_2\text{R}^m$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^m\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$ ,  $-\text{NR}^m\text{R}^m$ ,  $-(\text{CR}^m\text{R}^m)_m\text{OR}^m$ , en los que cada  $R^m$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{aril } C_6-C_{10})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heteroaril de 5-10 miembros})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{cicloalquil } C_3-C_{10})$  y  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocicloalquil de 4-10 miembros})$ , en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4.

50 En otra realización, el grupo  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n_1}-R^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $R^{3b}$  es piridilo no sustituido.

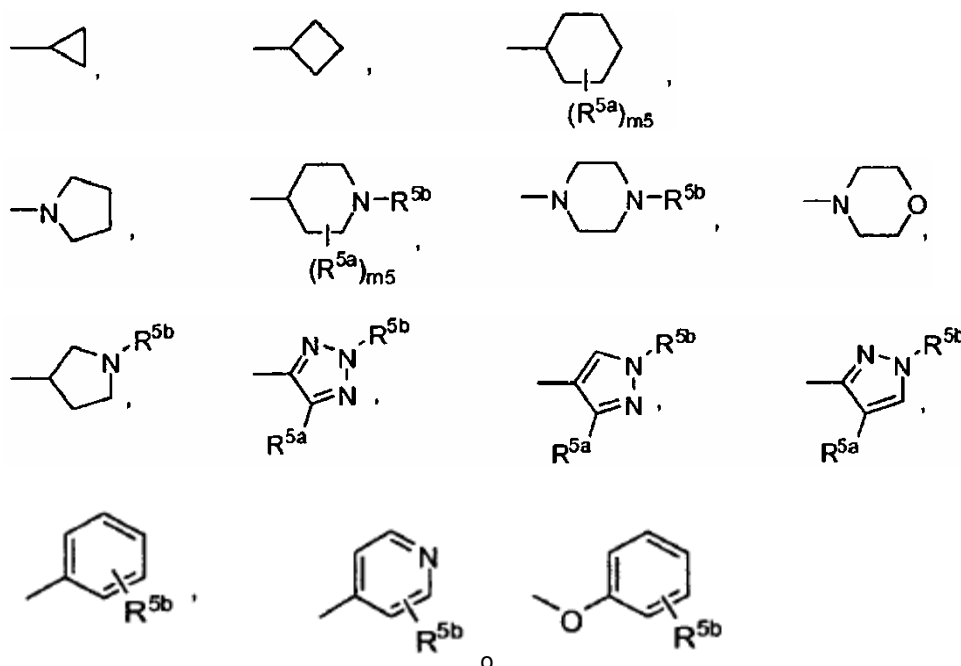
En otra realización, el grupo  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $\text{R}^{3b}$  es piridilo, sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-\text{NR}^m\text{SO}_2\text{R}^m$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^m\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$ ,  $-\text{NR}^m\text{R}^m$ ,  $-(\text{CR}^m\text{R}^m)_m\text{OR}^m$ , en los que cada  $\text{R}^m$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{aril } \text{C}_6\text{-C}_{10})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heteroaril de 5-10 miembros})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_{10})$  y  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocicloalquil de 4-10 miembros})$ , en los que  $t$  es un número entero de desde 0 hasta 4.

En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $\text{R}^{3b}$  es piridilo, sustituido con halo, ciano, metilo o trifluorometilo.

En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $n1$  o  $n2$  es 1.

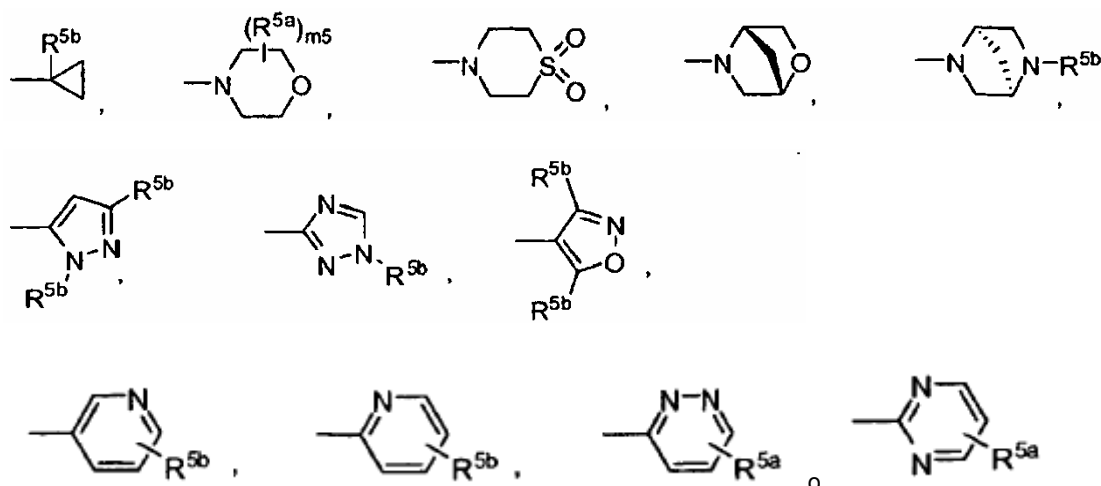
En otra realización,  $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$  es tal como se describió en los párrafos anteriores y  $n1$  o  $n2$  es 2.

En una realización particular, el compuesto es según la fórmula III y  $\text{R}^{3b}$  se selecciona de:



en los que cada  $\text{R}^{5a}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halo,  $\text{CF}_3$  o fenilo;  $\text{R}^{5b}$  es H, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  o heterocicloalquilo de 4-7 miembros; y  $m5$  es 0, 1 ó 2.

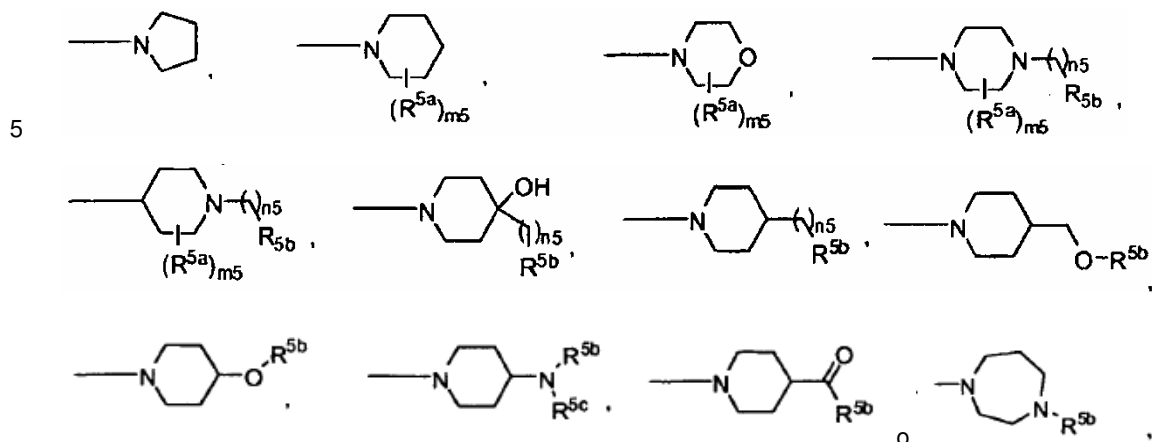
En otra realización particular, el compuesto es según la fórmula III y  $\text{R}^{3b}$  se selecciona de:



en los que cada  $\text{R}^{5a}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halo, oxo,  $\text{CF}_3$  o fenilo;  $\text{R}^{5b}$  es H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , arilo,

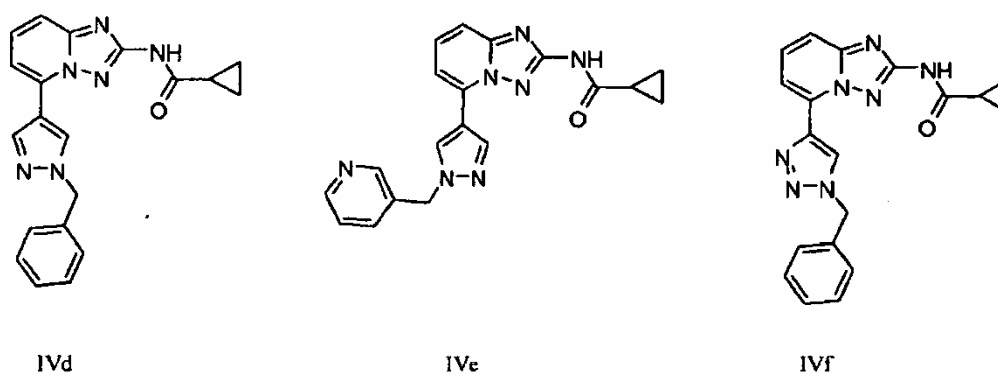
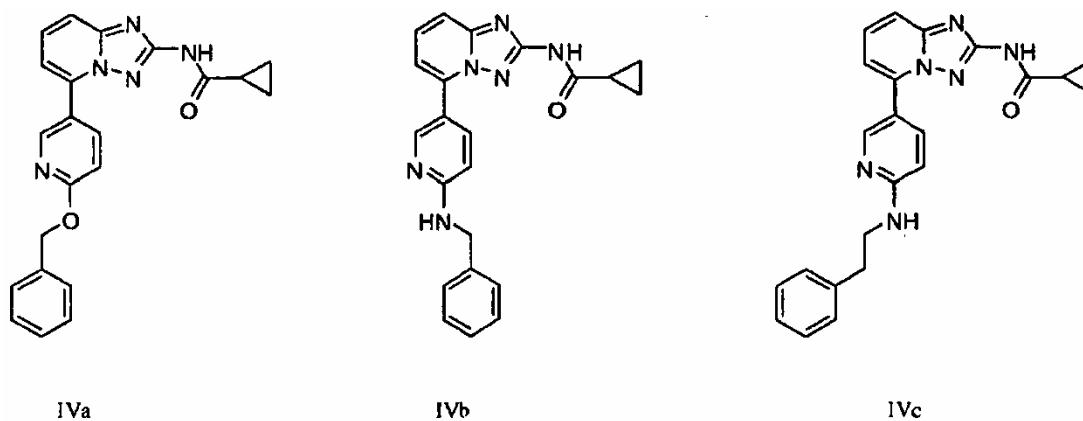
heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo de 4-7 miembros; y m<sub>5</sub> es 0, 1 ó 2.

En otra realización particular, el compuesto es según la fórmula III y Cy<sub>3</sub> se selecciona de:



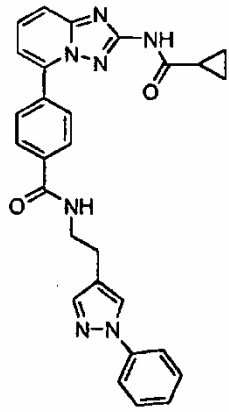
en los que cada R<sup>5a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, CF<sub>3</sub> o fenilo; R<sup>5b</sup> es H, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalquilo de 4-7 miembros; R<sup>5c</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; m<sub>5</sub> es 0, 1 ó 2; n<sub>5</sub> es 0, 1 ó 2.

15 En una realización más particular, el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd, IVe o IVf:

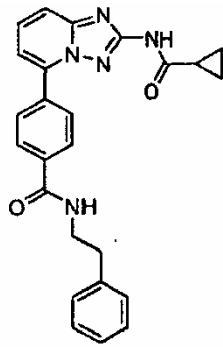


20

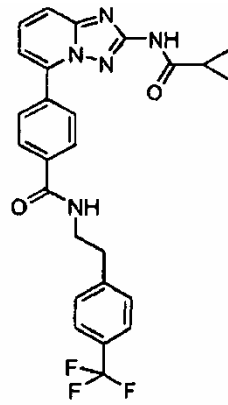
En una realización más particular, el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas Va, Vb, Vc o Vd:



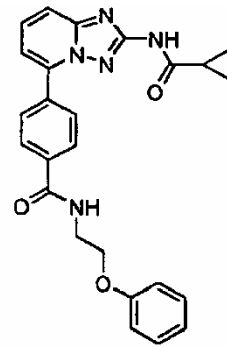
Va



Vb

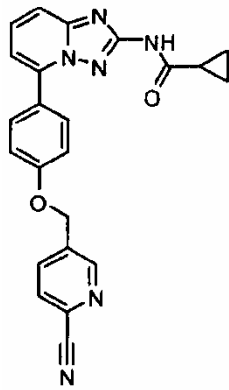


Vc

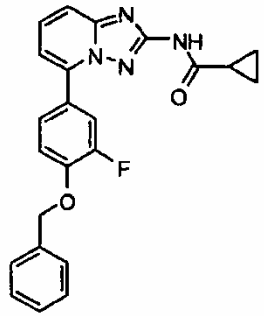


Vd

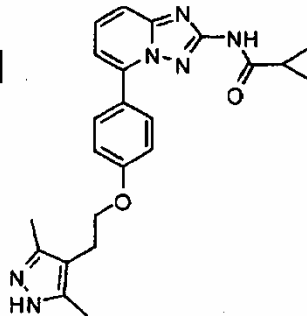
En una realización más particular, el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas VIa, VIb, VIc o VI d:



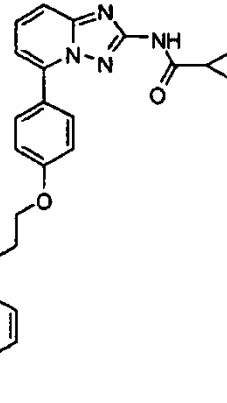
VIa



VIb



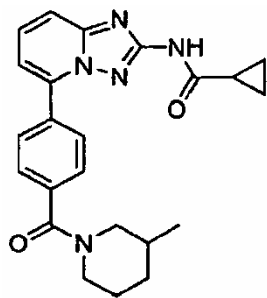
VIc



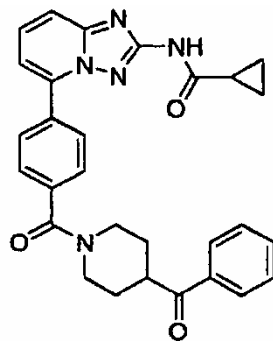
VI d

5

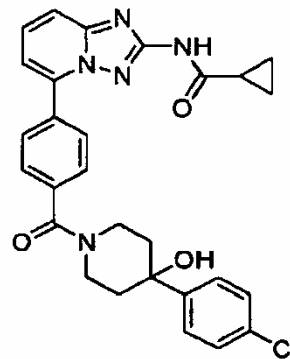
En una realización más particular, el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas VIIa, VIIb, VIIc, VIId, VIIe o VIIf:



VIIa

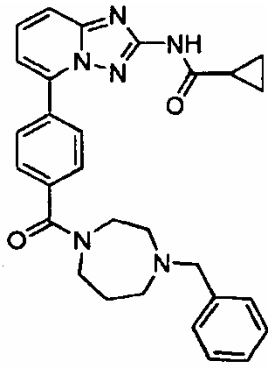


VIIb

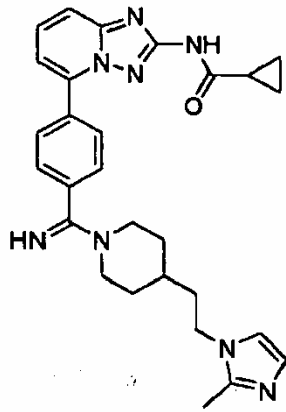


VIIc

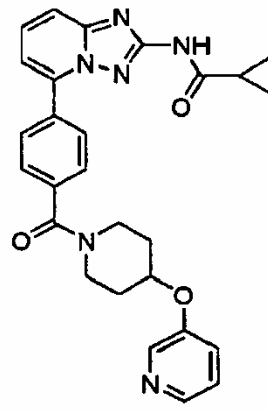
10



VIIId



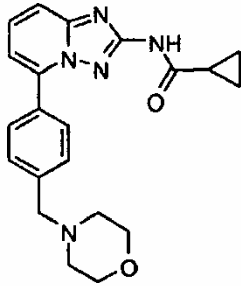
VIIe



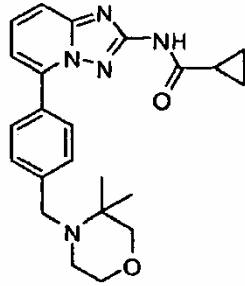
VIIIf

En otra realización más particular, el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIIIId, VIIIe, VIIIf, VIIIg, VIIIh, VIIIi, VIIIj, VIIIk o VIIIl:

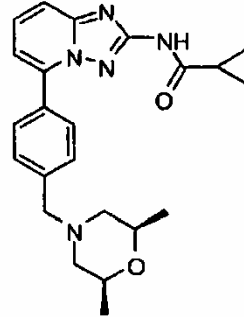
5



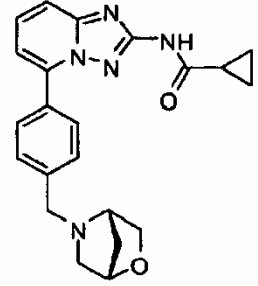
VIIIa



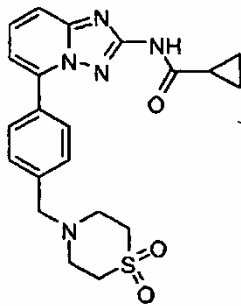
VIIIb



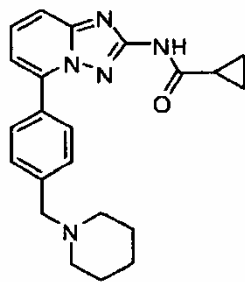
VIIIc



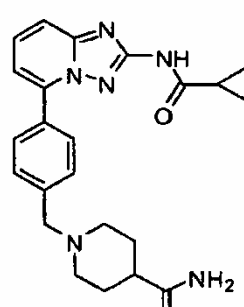
VIIIId



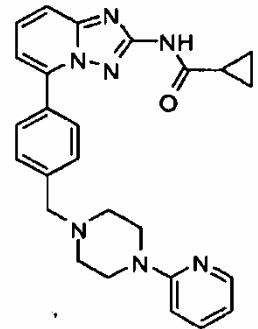
VIIIe



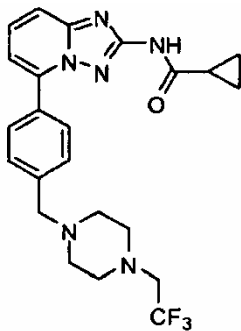
VIIIIf



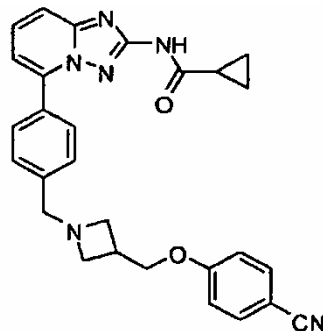
VIIIlg



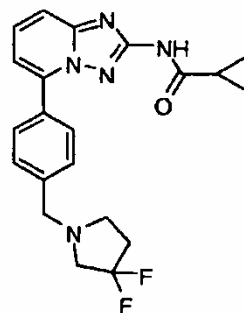
VIIIh



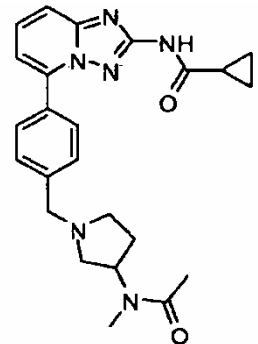
VIIIi



VIIIj



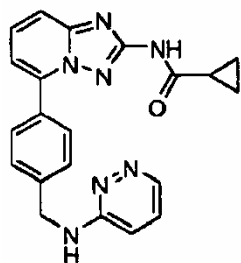
VIIIk



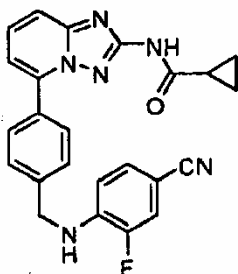
VIIIl

10

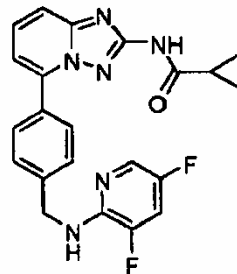
En otra realización más particular, el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas IXa, IXb, IXc, IXd, IXe, IXf, IXg, IXh, IXi, IXj, IXk o IXl:



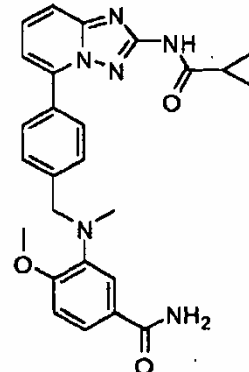
IXa



IXb

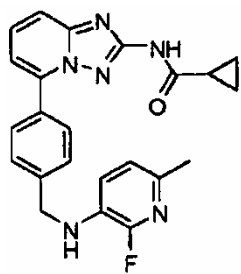


IXc

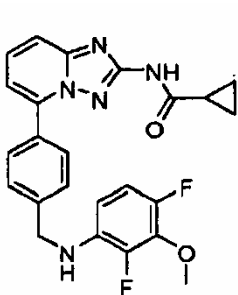


IXd

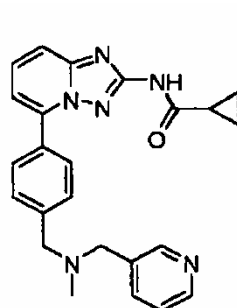
5



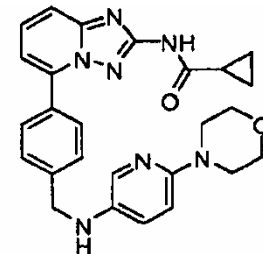
IXe



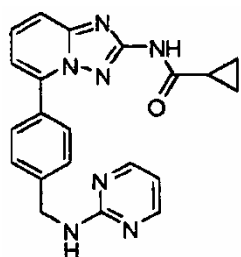
IXf



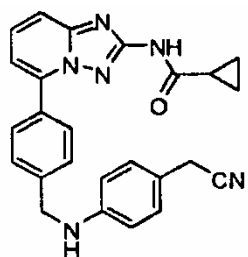
IXg



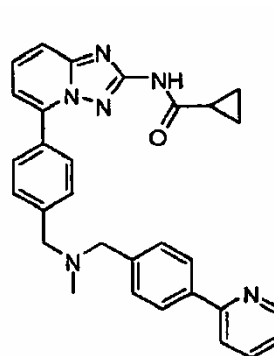
IXh



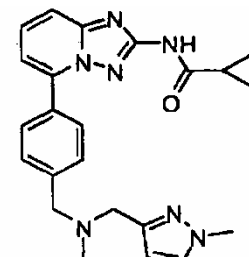
IXi



IXj



IXk



IXl

10

en las que R<sup>3b</sup> es heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido; siempre que cuando el compuesto sea según la fórmula X, el anillo heterocicloalquilo sea distinto de morfolin-1-ilo no sustituido.

15

En una realización, el compuesto es según la fórmula X. En otra realización, el compuesto es según la fórmula XI.

20

En una realización particular, con respecto a compuestos según la fórmula X, R<sup>3b</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepino, pirrolidono, pirano, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazolo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano, imidazolino, imidazolidinono, oxazolino, tiazolino, 2-pirazolino, pirazolidino, S-óxido de tiomorfolino y S,S-dióxido de tiomorfolino, piperidono y piperazono no sustituidos.

25

En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, S,S-dióxido de tiomorfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo o azepin-1-ilo no sustituidos.

En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es azetidin-1-ilo no sustituido.

En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es pirrolidin-1-ilo no sustituido.

En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es piperidin-1-ilo o piperazin-1-ilo no sustituidos.

5 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es S,S-dióxido de tiomorfolin-1-ilo no sustituido.

En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es azepin-1-ilo no sustituido.

10 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo o azepin-1-ilo; sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, amino, dialquilamino, dialquilaminometilo, hidroxilo, halo, acilo, acilamino, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxamido y dialquilcarboxamido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula X, R<sup>3b</sup> es azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperazin-1-ilo o azepin-1-ilo; sustituidos con Me, CF<sub>3</sub>, F, Cl, difluoro, dimetilo, hidroxilo, ciano, dimetilamino, dimetilaminometilo, hidroximetilo, carboxamido, N,N-dimetilcarboxamido, metoxilo, etoxilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

20 En una realización particular, con respecto a compuestos de fórmula XI, R<sup>3b</sup> es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepínilo, pirrolidonilo, piranilo, dihidrotiofenilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrofuranilo no sustituidos.

25 En una realización, con respecto a la fórmula III, el compuesto se selecciona de los compuestos mostrados a modo de ejemplo en la tabla I.

En una realización el compuesto de la invención no es una variante isotópica.

30 En un aspecto un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento está presente como la base libre.

En un aspecto un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento es una sal farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento es un solvato del compuesto.

40 En un aspecto un compuesto de la invención según una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Aunque anteriormente se han indicado de manera general por separado grupos especificados para cada realización, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias realizaciones o cada realización en la fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas en el presente documento, se seleccionan de uno o más de miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por tanto, se pretende que esta invención incluya todas las combinaciones de tales realizaciones dentro de su alcance.

50 En determinados aspectos, la presente invención proporciona adicionalmente profármacos y derivados de los compuestos según las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos metabólicamente escindibles y se convierten mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de la invención tienen actividad en sus formas tanto de ácido como de derivado de ácido, pero la forma sensible de ácido con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejido o liberación retardada en el organismo del mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos sencillos derivados de grupos ácidos colgantes en los compuestos de esta invención son profármacos preferidos. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres (alcoxi)alquílicos o ésteres ((alcoxicarbonil)oxi)alquílicos. Son particularmente útiles los ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, alquenílicos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arílicos, arílicos C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> sustituidos y arilalquílicos C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> de los compuestos de la invención.

65

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada la determinará normalmente un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, los compuestos de esta invención se formulan preferiblemente o bien como composiciones inyectables u orales o bien como ungüentos, como lociones o como parches todos para administración transdérmica.

15 Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen jeringas o ampollas previamente medidas, precargadas, de las composiciones líquidas, o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de ácido furanosulfónico es habitualmente un componente minoritario (desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 50% en peso o preferiblemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

30 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y de dispersión, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes componentes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como aromatizante de menta, salicilato de metilo o de naranja.

35 Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato inyectables, u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en tales composiciones es normalmente un componente minoritario, siendo con frecuencia de desde aproximadamente el 0,05 hasta el 10% en peso, siendo el resto el portador inyectable y similares.

45 Las composiciones transdérmicas se formulan normalmente como pomada o crema tópica que contiene el/los principio(s) activo(s), generalmente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,1 y el aproximadamente 10% en peso y más preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 15% en peso. Cuando se formulan como una pomada, los principios activos se combinarán normalmente con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas se conocen bien en la técnica y generalmente incluyen componentes adicionales para potenciar la penetración dérmica de estabilidad de los principios activos o la formulación. Todas de tales formulaciones transdérmicas conocidas y componentes se incluyen dentro del alcance de esta invención.

50 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica puede lograrse usando un parche de tipo o bien depósito o bien membrana porosa o de una variedad de matrices sólidas.

60 Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son simplemente representativos. En la parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora al presente documento como referencia, se exponen otros así como técnicas de procesamiento y similares.

65 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. En Remington's Pharmaceutical Sciences puede encontrarse una descripción de materiales de liberación sostenida representativos.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas representativas que pueden



prepararse según esta invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

5 Formulación 1 - Comprimidos

Puede mezclarse un compuesto de la invención como polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. Se conforma la mezcla como comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de amida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

10 Formulación 2 - Cápsulas

Puede mezclarse un compuesto de la invención como polvo seco con un diluyente de almidón en una razón en peso aproximada de 1:1. Se llena la mezcla en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de amida activo por cápsula).

15 Formulación 3 - Líquido

20 Puede mezclarse un compuesto de la invención (125 mg) con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y puede combinarse la mezcla resultante, hacerse pasar a través de un tamiz estadounidense de n.º 10 de malla y después mezclarse con una disolución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), aromatizante y colorante con agua y se añaden con agitación. Entonces puede añadirse agua suficiente con agitación. Entonces se añade agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

25 Formulación 4 - Comprimidos

Puede mezclarse un compuesto de la invención como polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. Se conforma la mezcla como comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de amida activo) en una prensa de comprimidos.

30 Formulación 5- Inyección

Puede disolverse o suspenderse un compuesto de la invención en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

35 Formulación 6 – Tópica

40 Pueden fundirse alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75°C y después puede añadirse una mezcla de un compuesto de la invención (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), laurilsulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y se agita la mezcla resultante hasta que se cuaja.

45 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los presentes compuestos se usan como agentes terapéuticos para el tratamiento de estados en mamíferos que están causalmente relacionados con, o son atribuibles a, actividad aberrante de JAK. En particular, estados relacionados con actividad aberrante de una o más de JAK1, JAK2, JAK3 y/o TYK2. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento encuentran uso como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar enfermedades que implican degradación del cartílago, degradación de huesos y/o articulaciones, por ejemplo osteoartritis; y/o estados que implican inflamación o respuestas inmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicos que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica), enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo enfermedades que implican la estimulación anabólica de condrocitos), malformaciones de cartílago congénitas, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6 y rechazo de trasplante (por ejemplo rechazo de trasplante de órgano). Los inhibidores de JAK también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular los inhibidores de JAK encuentran aplicación en el tratamiento de cánceres, especialmente leucemias y tumores sólidos (por ejemplo leiomiomas uterino, cáncer de próstata). En particular los estados se seleccionan de estados inflamatorios, estados relacionados con degradación de cartílago y/o de articulaciones en mamíferos incluyendo seres humanos. En otra realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención encuentran uso como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar trastornos proliferativos en mamíferos, incluyendo seres humanos. En una realización específica el compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas del mismo encuentran uso como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar cáncer en mamíferos incluyendo seres humanos.

5 En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta descripción proporciona métodos de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, un estado que implica una respuesta inmunitaria o una enfermedad autoinmunitaria. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz para tratar un estado o prevenir un estado de una o más de las composiciones farmacéuticas o un compuesto de la invención descritos en el presente documento. En una realización específica, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

10 En otro aspecto la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de un estado que implica una respuesta autoinmunitaria o una enfermedad autoinmunitaria. En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de la enfermedad autoinmunitaria seleccionada de EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I y enfermedad inflamatoria del intestino.

15 En un aspecto de método de tratamiento, esta descripción proporciona un método de tratamiento, prevención o profilaxis en un mamífero propenso a, o aquejado de, enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo un estado asociado con, o enfermedades que implican, la estimulación anabólica de condrocitos), por ejemplo, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis tales como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante, método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en el presente documento.

25 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago (por ejemplo un estado asociado con, o enfermedades que implican, la estimulación anabólica de condrocitos), por ejemplo, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis tales como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.

35 La presente descripción también proporciona un método de tratamiento de malformaciones de cartílago congénitas, incluyendo condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, pero sin limitación, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados, método que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento.

40 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de malformaciones de cartílago congénitas, incluyendo condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, pero sin limitación, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados.

45 En otro aspecto, esta descripción proporciona un método de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, un estado que implica inflamación, método que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, enfermedades y trastornos que están mediados por, o dan como resultado, inflamación tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis, enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica) y enfermedades relacionadas que implican cartílago, tales como las de las articulaciones, métodos que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. En una realización específica, el estado que implica inflamación se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma) y enfermedades inflamatorias del intestino. Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz para tratar un estado o prevenir un estado de una o más de las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en el presente documento.

65 En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de un estado que implica inflamación. En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de enfermedades y trastornos que están mediados por, o dan como resultado, inflamación tales como, por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), artritis idiopática juvenil, colitis,

enfermedades inflamatorias del intestino, estados patológicos impulsados por endotoxinas (por ejemplo complicaciones tras cirugía de derivación o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca crónica) y enfermedades relacionadas que implican cartílago, tales como las de las articulaciones. En una realización específica, el estado que implica inflamación se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma) y enfermedades inflamatorias del intestino.

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta descripción proporciona métodos de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, una enfermedad proliferativa, en particular cáncer (por ejemplo tumores sólidos tales como leiomioma uterino o cáncer de próstata), leucemia (por ejemplo LMA o LLA), mieloma múltiple y/o psoriasis, métodos que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, cáncer (por ejemplo tumores sólidos tales como leiomioma uterino o cáncer de próstata) y/o leucemias, métodos que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento.

En otro aspecto la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de una enfermedad proliferativa, en particular cáncer (por ejemplo tumores sólidos tales como leiomioma uterino o cáncer de próstata), leucemia (por ejemplo LMA o LLA), mieloma múltiple y/o psoriasis. En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de cáncer (por ejemplo tumores sólidos tales como leiomioma uterino o cáncer de próstata) y/o leucemias.

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta descripción proporciona métodos de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6, en particular enfermedad de Castleman o glomerulonefritis proliferativa mesangial, métodos que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de enfermedades asociadas con hipersecreción de IL6, en particular enfermedad de Castleman o glomerulonefritis proliferativa mesangial.

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta descripción proporciona métodos de tratamiento de un mamífero propenso a, o aquejado de, rechazo de trasplante, métodos que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. En una realización específica, la invención proporciona métodos de tratamiento de rechazo de trasplante de órgano.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de rechazo de trasplante. En una realización específica, la invención proporciona métodos de tratamiento de rechazo de trasplante de órgano.

Como aspecto adicional de la invención se proporcionan los presentes compuestos para su uso como agente farmacéutico especialmente en el tratamiento o la prevención de los estados y las enfermedades anteriormente mencionados. También se proporciona en el presente documento el uso de los presentes compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno de los estados y las enfermedades anteriormente mencionados.

Un régimen particular del presente método comprende la administración a un sujeto que padece una enfermedad que implica inflamación, de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención durante un periodo de tiempo suficiente para reducir el nivel de inflamación en el paciente y preferiblemente terminar los procesos responsables de dicha inflamación. Una realización particular del método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto paciente que padece o es propenso al desarrollo de artritis reumatoide, durante un periodo de tiempo suficiente para reducir o prevenir, respectivamente, la inflamación en las articulaciones de dicho paciente y preferiblemente terminar los procesos responsables de dicha inflamación.

Un régimen particular adicional del presente método comprende la administración a un sujeto que padece un estado patológico caracterizado por degradación de cartílago o de articulaciones (por ejemplo osteoartritis) de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención durante un periodo de tiempo suficiente para reducir y preferiblemente terminar los procesos que se perpetúan por sí mismos responsables de dicha degradación. Una realización particular del método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto paciente que padece o es propenso al desarrollo de osteoartritis, durante un periodo de tiempo suficiente para reducir o prevenir, respectivamente, la degradación del cartílago en las articulaciones de dicho paciente y preferiblemente terminar los procesos que se perpetúan por sí mismos responsables de dicha degradación. En una

realización particular dichos compuestos muestran propiedades anabólicas y/o anticatabólicas de cartílago.

Los niveles de dosis de inyección oscilan entre aproximadamente 0,1 mg/kg/hora y al menos 10 mg/kg/hora, todos durante desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 120 horas y especialmente de 24 a 96 horas. También puede administrarse un bolo de precarga de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg o más para alcanzar niveles en estado estacionario adecuados. No se espera que la dosis total máxima supere aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la prevención y/o el tratamiento de estados a largo plazo, tales como estados degenerativos, el régimen para el tratamiento se prolonga habitualmente a lo largo de muchos meses o años de modo que se prefiere la dosificación oral para la tolerancia y conveniencia del paciente. Con la dosificación oral, de una a cinco y especialmente de dos a cuatro y normalmente tres dosis orales al día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 20 mg/kg del compuesto de la invención, proporcionando dosis particulares cada una desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

Generalmente se seleccionan dosis transdérmicas para proporcionar niveles en sangre similares o inferiores a los alcanzados usando dosis de inyección.

Cuando se usan para prevenir la aparición de un estado inflamatorio, los compuestos de esta invención se administrarán a un paciente que corre el riesgo de desarrollar el estado, normalmente por consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes que corren el riesgo de desarrollar un estado particular incluyen generalmente aquellos que tienen una historia familiar del estado o aquellos que se ha identificado mediante pruebas o examen genético que son particularmente propensos a desarrollar el estado.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo o pueden administrarse en combinación con otros agentes, incluyendo otros compuestos que demuestran la misma actividad terapéutica o una similar y que se determina que son seguros y eficaces para tal administración combinada. En una realización específica, la administración conjunta de dos (o más) agentes permite usar dosis significativamente inferiores de cada uno, reduciendo así los efectos secundarios observados.

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que implica inflamación; los agentes particular incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunorreguladores por ejemplo azatioprina, corticosteroides (por ejemplo prednisona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimús, micofenolato de mofetilo, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de artritis (por ejemplo artritis reumatoide); los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides, FARME sintéticos (por ejemplo, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloquina, azatioprina y ciclosporina) y FARME biológicos (por ejemplo, pero sin limitación, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de trastornos proliferativos; los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, doxorubicina, tamoxifeno, toremifeno, acetato de megestrol, anastrozol, goserelina, anticuerpo monoclonal anti-HER2 (por ejemplo Herceptin™), capecitabina, clorhidrato de raloxifeno, inhibidores de EGFR (por ejemplo Iressa®, Tarceva™, Erbitux™), inhibidores de VEGF (por ejemplo Avastin™), inhibidores de proteasoma (por ejemplo Velcade™), Glivec® o inhibidores de hsp90 (por ejemplo 17-AAG). Adicionalmente, puede administrarse un compuesto de la invención en combinación con otras terapias incluyendo, pero sin limitarse a, radioterapia o cirugía. En una realización específica el trastorno proliferativo se selecciona de cáncer, enfermedad mieloproliferativa o leucemia.

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: glucocorticoides, agentes citostáticos (por ejemplo análogos de purina), agentes alquilantes (por ejemplo mostazas de nitrógeno (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuestos de platino y otros), antimetabolitos (por ejemplo metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo dactinomina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam® y Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimús, rapamicina (sirolimús), interferones (por ejemplo IFN-β), proteínas de unión a TNF (por ejemplo infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) o adalimumab (Humira)), micofenolato, fingolimod, miriocina.

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de rechazo de trasplante, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de calcineurina (por ejemplo ciclosporina o tacrolimús (FK506)), inhibidores de mTOR (por ejemplo sirolimús, everolimús), compuestos antiproliferativos (por ejemplo azatioprina, ácido micofenólico), corticosteroides (por ejemplo prednisolona, hidrocortisona), anticuerpos (por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-2R $\alpha$ , basiliximab, daclizumab), anticuerpos policlonales anti-células T (por ejemplo globulina antitimocitos (ATG), globulina antilinfocitos (ALG)).

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de asma y/o rinitis y/o EPOC, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: agonistas de receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> (por ejemplo salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalada o en comprimidos), compuestos anticolinérgicos (por ejemplo bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados), agonistas de  $\beta_2$  de acción prolongada (por ejemplo salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada (por ejemplo fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), inhibidores de síntesis y antagonistas de leucotrieno (por ejemplo montelukast, zafirlukast y zileuton), inhibidores de liberación del mediador (por ejemplo cromoglicato y ketotifeno), reguladores biológicos de la respuesta de IgE (por ejemplo omalizumab), antihistamínicos (por ejemplo ceterizina, cinarizina, fexofenadina), vasoconstrictores (por ejemplo oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

Adicionalmente, puede administrarse un compuesto de la invención en combinación con terapias de urgencia para asma y/o EPOC, tales terapias incluyen administración de oxígeno o heliox, salbutamol nebulizado o terbutalina (opcionalmente en combinación con un compuesto anticolinérgico (por ejemplo ipratropio), esteroides sistémicos (orales o intravenosos, por ejemplo prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), salbutamol intravenoso, agonistas beta no específicos, inyectados o inhalados (por ejemplo epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), compuestos anticolinérgicos (i.v. o nebulizados, por ejemplo glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos mediante inhalación que tienen un efecto broncodilatador (por ejemplo isoflurano, halotano, enflurano), ketamina, sulfato de magnesio intravenoso.

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de EII, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: glucocorticoides (por ejemplo prednisona, budesonida), agentes inmunomoduladores sintéticos que modifican la enfermedad (por ejemplo metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y agentes inmunomoduladores biológicos que modifican la enfermedad (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de LES, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tales como compuestos contra la malaria (por ejemplo plaquenil, hidroxicloroquina), inmunosupresores (por ejemplo metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico; fármacos inmunosupresores y analgésicos, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opiatos (por ejemplo dextropropoxifeno y co-codamol), opioides (por ejemplo hidrocodona, oxicodona, MS Contin o metadona) y el parche transdérmico de fentanilo Duragesic.

En una realización, se administra un compuesto de la invención conjuntamente con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de psoriasis, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: tratamientos tópicos tales como disoluciones de baño, hidratantes, cremas medicadas y pomadas que contienen alquitrán de hulla, ditranol (antralina), corticosteroides tales como desoximetasona (Topicort), fluocinonida, análogos de vitamina D<sub>3</sub> (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (tretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos tales como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato de mofetilo, azatioprina, tacrolimús, ésteres del ácido fumárico y compuestos biológicos tales como Amevive, Enbrel, Humira, Remicade, Raptiva y ustekinumab (un bloqueador de IL-12 e IL-23). Adicionalmente, puede administrarse un compuesto de la invención en combinación con otras terapias incluyendo, pero sin limitarse a, fototerapia y fotoquimioterapia (por ejemplo psoraleno y fototerapia con radiación ultravioleta A (PUVA)).

Mediante la administración conjunta se incluye cualquier medio de administración de dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, tal como le resultará evidente al experto. Aunque los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una única formulación, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en formulaciones diferentes y en momentos diferentes.

## 60 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

### General

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se facilitan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, razones molares de reactivos,

disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se mencione lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o el disolvente particulares usados, pero tales condiciones puede determinarlas un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

5 Adicionalmente, tal como les resultará evidente a los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991 y referencias citadas en el mismo.

15 Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de bicicloheteroarilos representativos que se indicaron anteriormente en el presente documento. Los compuestos de la invención puede prepararlos un experto en la técnica de la síntesis orgánica a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente.

20 Todos los reactivos fueron de calidad comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se mencione lo contrario. Se usaron disolventes anhidros disponibles comercialmente para reacciones realizadas bajo atmósfera inerte. En todos los demás casos se usaron disolventes de calidad para reactivo, a menos que se especifique lo contrario. Se realizó cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (35-70  $\mu\text{m}$ ). Se llevó a cabo cromatografía en capa fina usando placas de gel de sílice F-254 previamente recubiertas (grosor de 0,25 mm). Se registraron espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en un espectrómetro de RMN Bruker DPX 400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se notifican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano ( $\delta$  0,00) o el pico de disolvente residual apropiado, es decir  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se facilitan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (q), multiplete (m) y ancho (a). Las constantes de acoplamiento (J) se facilitan en Hz. Se obtuvieron espectros de EM por electropulverización en un espectrómetro de CL/EM Micromass Platform. Columna usada para todos los análisis de CL/EM: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350)). HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18 5  $\mu\text{m}$  ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{H}_2\text{O}$  contiene o bien TFA al 0,1% o bien  $\text{NH}_3$  al 0,1%.

Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:

DCM	Diclorometano
DiPEA	N,N-diisopropiletilamina
MeCN	Acetonitrilo
BOC	terc-Butiloxi-carbonilo
MF	N,N-dimetilformamida
Cat.	Cantidad catalítica
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
RMN	Resonancia magnética nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
CL-EM	Cromatografía de líquidos – Espectrometría de masas
Ppm	partes por millón
Pd/C	Paladio sobre carbón al 10%
PMB	para-metoxi-bencilo
PYBOP	hexafluoroborato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
EtOAc	acetato de etilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
Rt	tiempo de retención
s	singlete

s a	singlete ancho
m	multiplete
min	minuto
ml	mililitro
μl	microlitro
g	gramo
mg	miligramo
PdCl <sub>2</sub> dppf	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
TEA	Trietilamina
MMP	Metaloproteinas de matriz
NHAC	Condrocitos articulares humanos normales
ARNhc	ARN de horquilla corta
ARN	Ácido ribonucleico
Ad-ARNip	ARNip codificado por adenovirus
PBST	Solución salina tamponada con fosfato con Tween, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 3,2 mM, KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,5 mM, KCl 1,3 mM, NaCl 135 mM, Tween 20 al 0,05%, pH 7,4
APMA	Acetato 4-aminofenilmercúrico
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
FBS	Suero bovino fetal
hCAR	receptor de adenovirus celular humano
3-MOI	multiplicidad de infección de 3
dNTP	trifosfato de desoxirribonucleósido
QPCR	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
ADNc	ácido desoxirribonucleico copia
GAPDH	Gliceraldehído fosfato deshidrogenasa

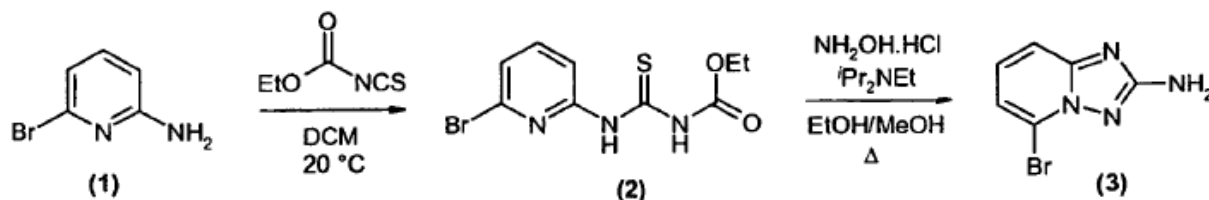
Preparación sintética de compuestos de la invención

Puede producirse un compuesto de la invención según el siguiente esquema.

5

PREPARACIÓN DEL PRODUCTO INTERMEDIO CENTRAL

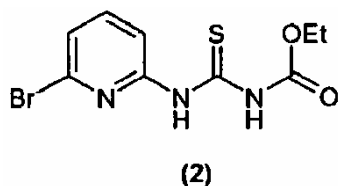
Esquema 1



10

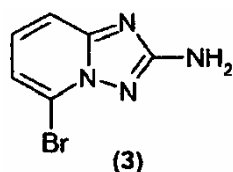
en el que Ar es Cy1-L1-(CR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>)<sub>n1</sub>-R<sup>3b</sup>; y Cy1, L1, n1, R<sup>2a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son tal como se describieron en el presente documento.

15 1.1.1 1-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-carboetoxi-tiourea (2)



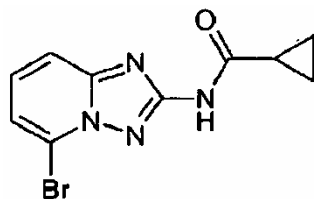
5 A una disolución de 2-amino-6-bromopiridina (1) (253,8 g, 1,467 mol) en DCM (2,5 l) enfriada hasta 5°C se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (173,0 ml, 1,467 mol) gota a gota a lo largo de 15 min. Entonces se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temp. ambiente (20°C) y se agitó durante 16 h. La evaporación a vacío dio un sólido que se recogió mediante filtración, se lavó exhaustivamente con petróleo (3 X 600 ml) y se secó con aire para proporcionar (2). Se usó la tiourea como tal para la siguiente etapa sin ninguna purificación. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,03 (1H, s a, NH), 8,81 (1H, d, J 7,8 Hz, H-3), 8,15 (1H, s a, NH), 7,60 (1H, t, J 8,0 Hz, H-4), 7,32 (1H, dd, J 7,7 y 0,6 Hz, H-5), 4,31 (2H, q, J 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,35 (3H, t, J 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>).

10 1.1.2 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-1-ilamina (3)



15 A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (101,8 g, 1,465 mol) en EtOH/MeOH (1:1, 900 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (145,3 ml, 0,879 mol) y se agitó la mezcla a temp. ambiente (20°C) durante 1 h. Entonces se añadió 1-(6-bromopiridin-2-il)-3-carboetoxi-tiourea (2) (89,0 g, 0,293 mol) y se calentó la mezcla lentamente hasta reflujo (nota: se requiere un lavador químico de lejía para extinguir el H<sub>2</sub>S que se desprende). Tras 3 h a reflujo, se dejó enfriar la mezcla y se filtró para recoger el sólido precipitado. Se recogió producto adicional mediante evaporación a vacío del filtrado, adición de H<sub>2</sub>O (250 ml) y filtración. Se lavaron los sólidos combinados sucesivamente con H<sub>2</sub>O (250 ml), EtOH/MeOH (1:1, 250 ml) y Et<sub>2</sub>O (250 ml), después se secaron a vacío para proporcionar el derivado de triazolopiridina (3) como un sólido. Se usó el compuesto como tal para la siguiente etapa sin ninguna purificación. <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43-7,34 (2H, m, 2 x H aromático), 7,24 (1H, dd, J 6,8 y 1,8 Hz, H aromático), 6,30 (2H, a, NH<sub>2</sub>); m/z 213/215 (1:1, M+H<sup>+</sup>, 100%).

25 1.1.3 Procedimiento para la mono-acilación para proporcionar el producto intermedio (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

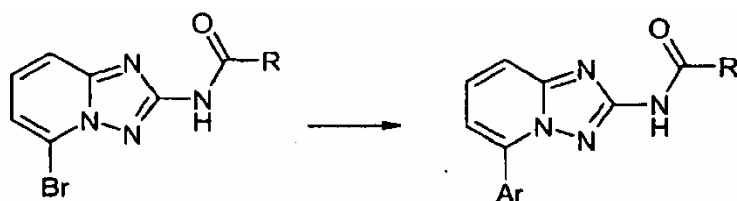


30 A una disolución de la 2-amino-triazolopiridina (3) (7,10 g, 33,3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (150 ml) a 5°C se le añadió Et<sub>3</sub>N (11,6 ml, 83,3 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanocarbonilo (83,3 mmol). Entonces se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se agitó hasta que se consumió todo el material de partida (3). Si se requirió, se añadieron Et<sub>3</sub>N (4,64 ml, 33,3 mmol) y el cloruro de ácido (33,3 mmol) adicionales para garantizar una reacción completa. Tras la evaporación del disolvente a vacío se trató el residuo resultante con disolución metanólica de amoníaco 7 N (50 ml) y se agitó a temp. ambiente durante 1 h para hidrolizar cualquier producto bis-acilado. Se realizó el aislamiento del producto mediante eliminación de componentes volátiles a vacío seguido por trituración con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O (2x50 ml), acetona (50 ml) y Et<sub>2</sub>O (50 ml), después se secaron a vacío para dar el producto intermedio de acilo requerido (4).

40 Método A

1.1.4 Preparación de compuestos de la invención mediante acoplamiento de Suzuki (5):

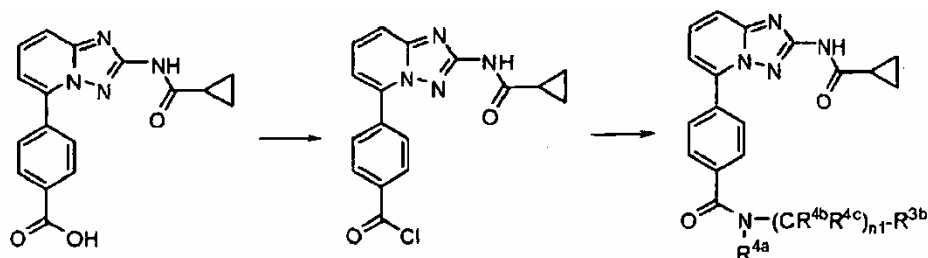




1.1.5

- 5 Se añade un ácido borónico apropiado (2 eq.) a una disolución de producto intermedio de bromo en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añaden  $K_2CO_3$  (2 eq.) y  $PdCl_2dppf$  (5%) a la disolución. Entonces se calienta la mezcla resultante en un microondas a  $140^\circ C$  durante 30 min. (Esta reacción también puede llevarse a cabo mediante calentamiento tradicional en un baño de aceite a  $90^\circ C$  durante 16 h bajo  $N_2$ ). Se añade agua y se extrae la disolución con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$  y se evaporan a vacío. Se obtiene el compuesto final tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida.

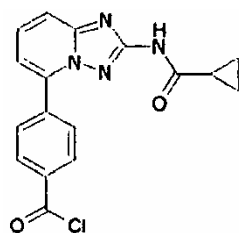
Método B



15

en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{3b}$  y  $n1$  son tal como se describieron en el presente documento.

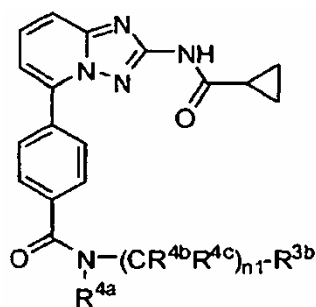
B1. 4 Cloruro de 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoílo



20

- 25 Se añadieron 2 gotas de DMF a una disolución de ácido 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoico (1 eq.) obtenido mediante el método A en DCM bajo atmósfera de  $N_2$ . Después se añadió cloruro de oxalilo (2 eq.) gota a gota a esta disolución resultante (desprendimiento de gas). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse la reacción mediante CL/EM, se eliminó el disolvente. Se usó el cloruro de ácido bruto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

B2. Formación de amida (método general)



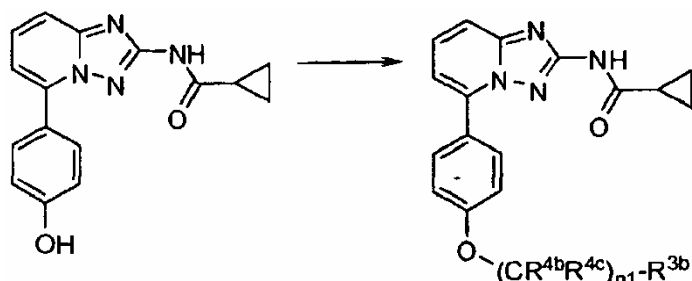
30

Se disuelven una amina apropiada (1,1 eq.;  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  y  $m1$  son tal como se describieron en el presente documento) y  $Et_3N$  (5 eq.) en DCM bajo atmósfera de  $N_2$  y se enfrían a  $0^\circ C$ . Se añade el cloruro de ácido (B1, 1 eq.) disuelto en DCM gota a gota a esta disolución. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Tras este tiempo, la

reacción es completa. Se extrae el compuesto con EtOAc y agua, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtran las fases orgánicas y se evaporan. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa. HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/H<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O contiene o bien TFA al 0,1% o bien NH<sub>3</sub> al 0,1%.

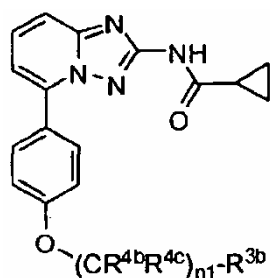
5

## Método C



10 en el que R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>3b</sup> y n1 son tal como se describieron en el presente documento.

## Reacción de alquilación (método general)



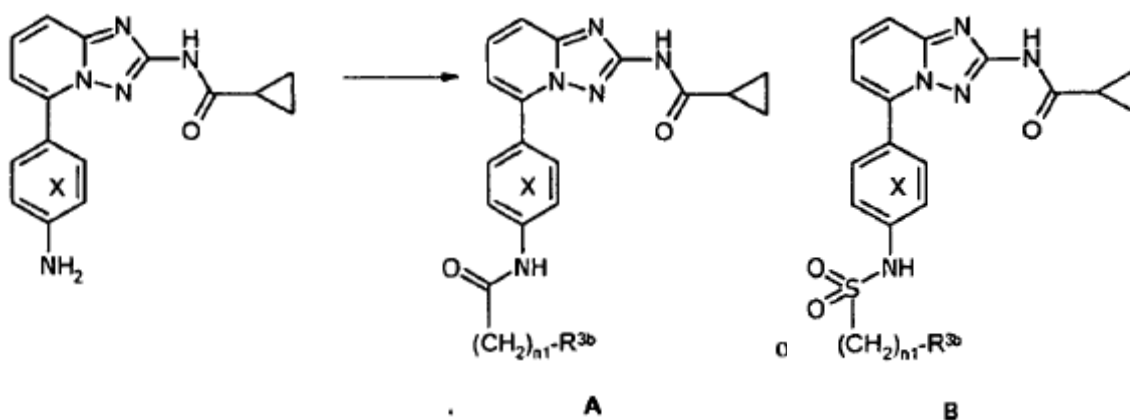
15

Se disuelven [5-(4-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1,1\*eq.) obtenido mediante el método A y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 eq.) (o AgCO<sub>3</sub>) en DMF bajo N<sub>2</sub> y se añade el agente alquilante apropiado (1,1 eq.) gota a gota. Se calienta la suspensión resultante a 50°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción es completa. Se extrae el compuesto con EtOAc y agua, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtran las fases orgánicas y se evaporan. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa. HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/H<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O contiene o bien TFA al 0,1% o bien NH<sub>3</sub> al 0,1%.

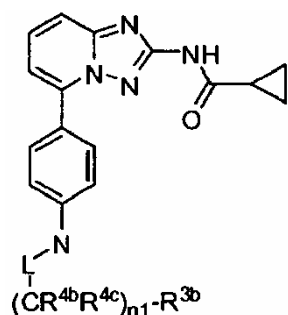
20

## Método D

25



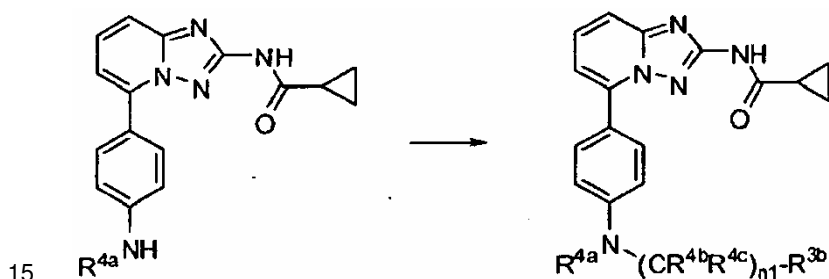
## Reacción de acoplamiento (método general)



en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{3b}$  y  $n_1$  son tal como se describieron en el presente documento y L es  $-C(=O)-$  o  $-SO_2-$ .

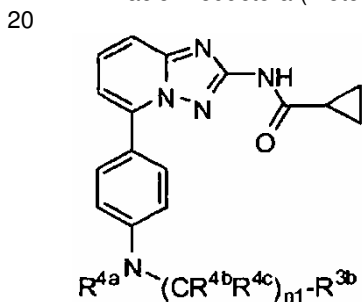
- 5 Se disuelven el derivado de anilina (1 eq.) obtenido mediante el método A y  $Et_3N$  (5 eq.) en DCM bajo  $N_2$  y se enfrían a  $0^\circ C$ . Se añade gota a gota el cloruro de ácido (para A) o cloruro de sulfonilo (para B) apropiado (1,5 eq.) disuelto en DCM a esta disolución. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción es completa. Se extrae el compuesto con EtOAc y agua, se lava con salmuera y se seca sobre  $MgSO_4$ . Se filtran las fases orgánicas y se evaporan. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa. HPLC preparativa:
- 10 Waters XBridge Prep G18  $5 \mu m$  ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/ $H_2O$ .  $H_2O$  contiene o bien TFA al 0,1% o bien  $NH_3$  al 0,1%.

#### Método E



en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{3b}$  y  $n_1$  son tal como se describieron en el presente documento.

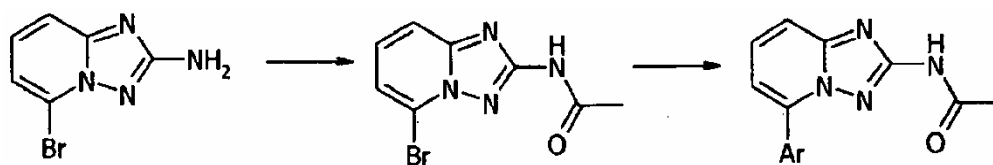
#### Aminación reductora (método general)



- 25 Se mezclan el aldehído apropiado (2 eq.), el derivado de anilina (1 eq.) obtenido mediante el método A y  $Ti(OPr)_4$  y se agitan a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla en etanol y se añade  $Na(CN)BH_3$  (1 eq.). Se agita la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye la mezcla en agua y se filtra. Se lava el filtrado con etanol. Se evaporan las fases de disolvente combinadas a vacío. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa.

- 30 HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18  $5 \mu m$  ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/ $H_2O$ .  $H_2O$  contiene o bien TFA al 0,1% o bien  $NH_3$  al 0,1%.

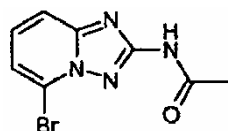
#### Método F



en el que Ar es  $\text{Cy1-L1-(CR}^{4b}\text{R}^{4c})_{n1}\text{-R}^{3b}$ ; y Cy1, L1, n1,  $\text{R}^{3b}$ ,  $\text{R}^{4b}$  y  $\text{R}^{4c}$  son tal como se describieron en el presente documento.

5

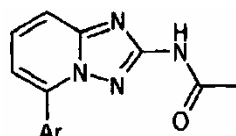
N-(5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida



- 10 A una disolución de la 5-bromo-2-amino-triazolopiridina (1 eq.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco a  $5^\circ\text{C}$  se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 eq.) seguido por cloruro de acetilo (2,5 eq.). Entonces se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se agita hasta que se consume todo el material de partida. Si se requiere, se añaden  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 eq.) y cloruro de ácido (1 eq.) adicionales para garantizar una reacción completa. Tras la evaporación del disolvente a vacío se trata el residuo resultante con disolución metanólica de amoníaco 7 N y se agita a temp. ambiental (durante
- 15 16 h) para hidrolizar cualquier producto bis-acilado. El aislamiento del producto se realiza mediante eliminación de componentes volátiles a vacío seguido por adición de agua y extracción con acetato de etilo. Entonces se seca la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se evapora a vacío. El compuesto puede usarse sin purificación adicional.

Reacción de Suzuki (método general)

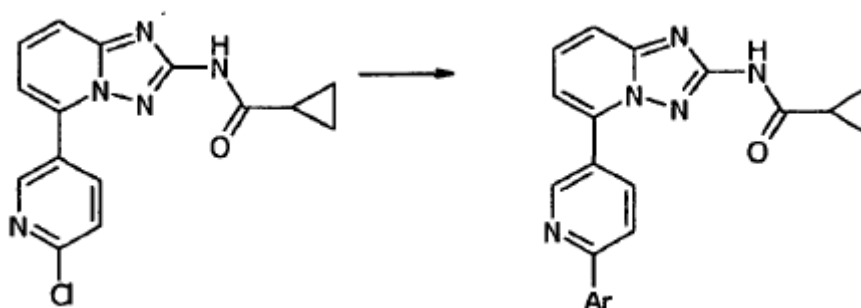
20



- 25 Se añade el ácido borónico (2 eq.) a una disolución de N-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-acetamida en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añaden  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq.) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (5%) (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a la disolución. Entonces se calienta la mezcla resultante en un horno microondas (CEM discover) en un tubo sellado a  $140^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añade agua y se extrae la disolución con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporan a vacío. Se obtiene el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18  $1,7\ \mu\text{m}$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

- 30 HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18  $5\ \mu\text{m}$  ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{H}_2\text{O}$  contiene o bien TFA al 0,1% o bien  $\text{NH}_3$  al 0,1%.

Método G



35

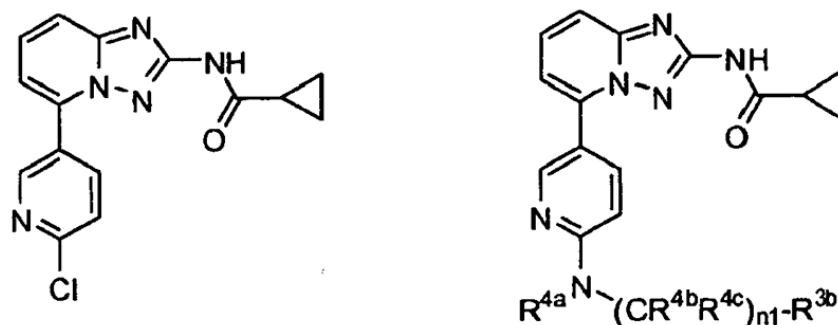
Reacción de Suzuki (método general)

- 40 Se añade el ácido borónico apropiado (2 eq.) a una disolución de [5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico obtenida mediante el método A (1 eq.) en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añaden  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq.) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (5%) (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a la disolución. Entonces se calienta la mezcla resultante en un horno microondas (CEM discover) en un tubo sellado a  $140^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se

añade agua y se extrae la disolución con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$  y se evaporan a vacío. Se obtiene el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu m$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

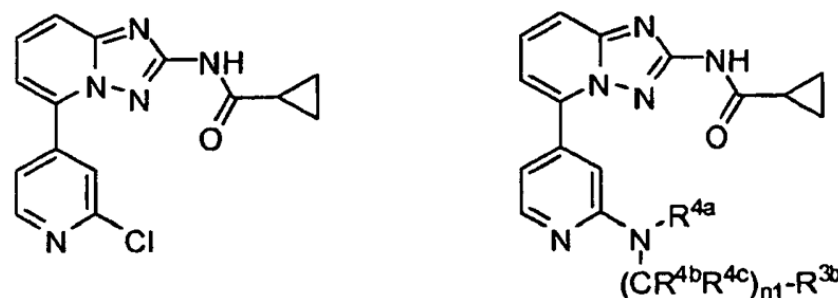
- 5 HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18 5  $\mu m$  ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/H<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O contiene o bien TFA al 0,1% o bien NH<sub>3</sub> al 0,1%.

Método H



o

o



10

en el que  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{3b}$  y  $n1$  son tal como se describieron en el presente documento.

Sustitución nucleófila aromática (método general)

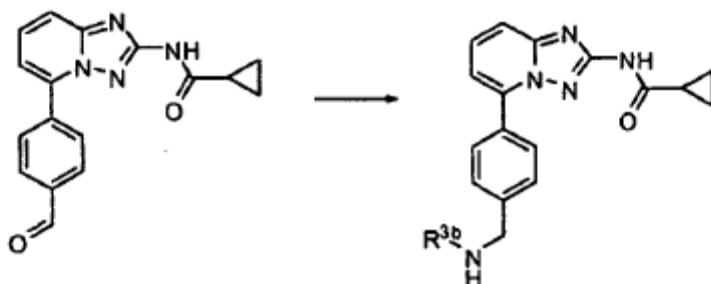
15

Se mezclan el derivado de cloropiridina obtenido mediante el método A (1 eq.), una amina apropiada (1,5 eq.) en terc-butanol en un tubo sellado. Se calienta la reacción a 90°C durante 24 horas. Una vez desaparecido todo el SM mediante CL/EM, se añade agua a la mezcla de reacción y se extraen las fases orgánicas con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre  $MgSO_4$  y se evapora a vacío. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu m$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

20

HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18 5  $\mu m$  ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/H<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O contiene o bien TFA al 0,1% o bien NH<sub>3</sub> al 0,1%.

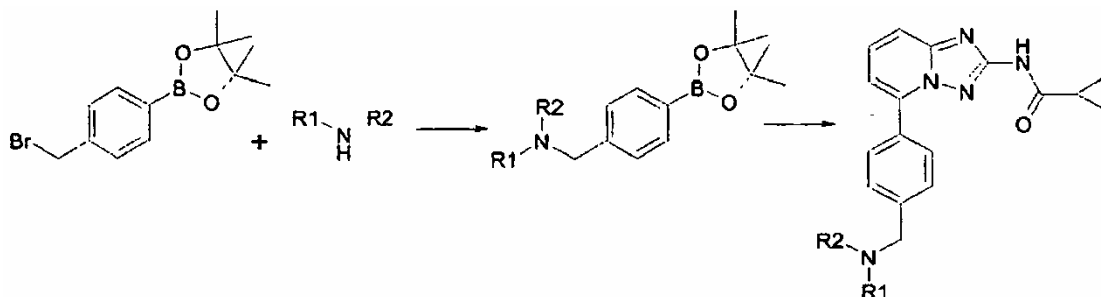
25 Método I



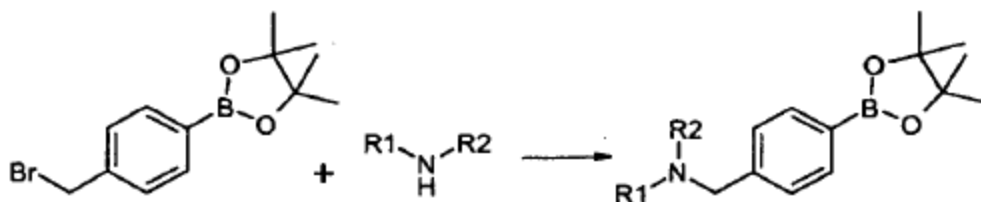
## Alquilación reductora (método general)

Se mezclan una amina apropiada (2 eq.) y aldehído (por ejemplo [5-(4-formil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico) preparado mediante el método A (1 eq.) y  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$  y se agitan a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla en etanol y se añade  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$  (1 eq.). Se agita la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye la mezcla en agua y se filtra. Se lava el sólido con etanol. Se evaporan las fases de disolvente combinadas a vacío. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa.

## Método J

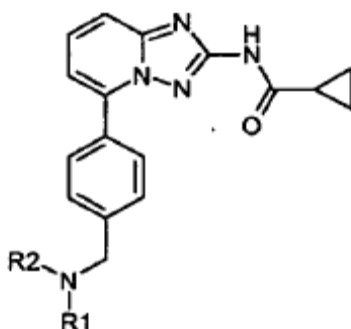


## 15 Reacción de alquilación



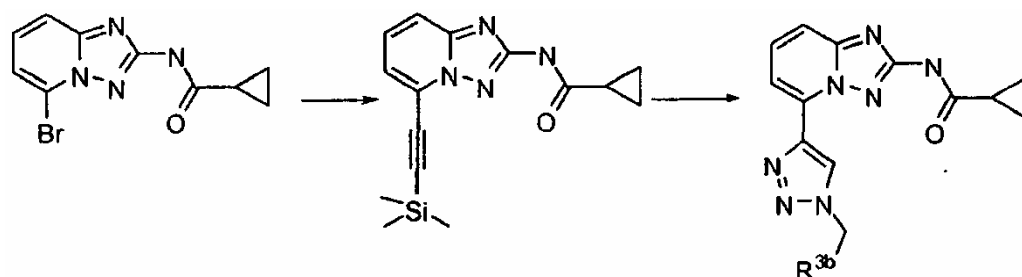
Se disuelven 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 eq.) (o  $\text{AgCO}_3$ ) en  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (4:1 v:v) bajo  $\text{N}_2$  y se añade una amina (2 eq.) gota a gota. Se agita la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción es completa. Se evapora el disolvente. Se extrae el compuesto con  $\text{EtOAc}$  y agua, se lava con salmuera y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se filtran las fases orgánicas y se evaporan. Se aísla el compuesto final mediante cromatografía ultrarrápida.

## 25 Acoplamiento de Suzuki

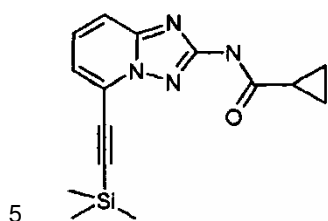


Entonces se sintetiza el compuesto del título usando el método A.

## Método K



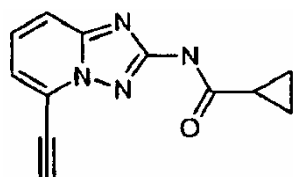
## K.1 (5-Trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,2,4]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



A una disolución desgasificada de (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,36 mmol) en THF (3,5 ml) se le añaden CuI (0,036 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,036 mmol), (iPr)<sub>2</sub>NH (0,137 ml) y timetilsililacetileno (0,43 mmol). Se calienta la reacción a refluxo durante la noche (70°C) y después se elimina el disolvente a vacío. Se redisuelve el producto bruto con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 89%). No se lleva a cabo ninguna purificación adicional.

## K.2 (5-Etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

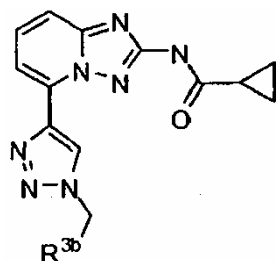
15



Se añade una disolución de TBAF (0,4 mmol) 1 M en THF a una disolución de (5-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,32 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que desaparece todo el material de partida mediante CL/EM. Se elimina el disolvente de la reacción a vacío y se redisuelve la mezcla en acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a vacío para proporcionar el producto bruto (70 mg, rendimiento del 97%). No se lleva a cabo ninguna purificación adicional con el producto.

25

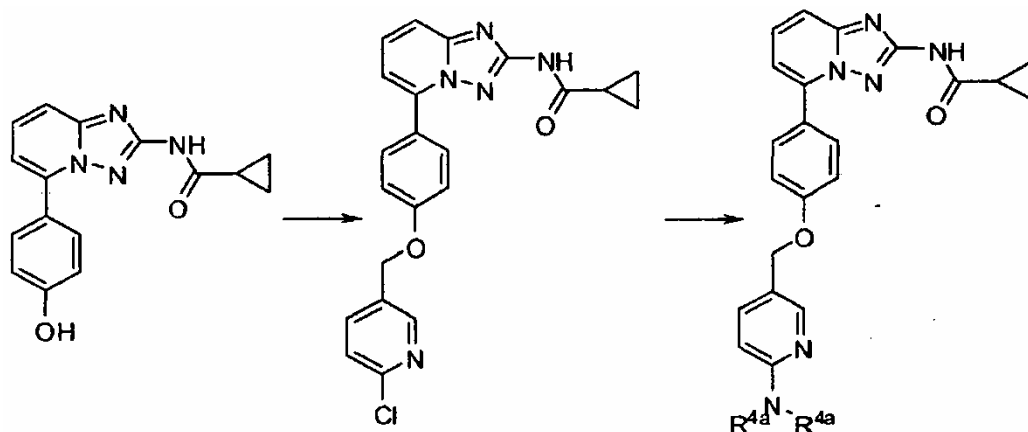
## K.3 Cicloadición (método general)



30 Se añade el derivado de azida correspondiente (0,44 mmol) a una disolución de (5-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,44 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,022 mmol) y ascorbato de sodio (0,044 mmol) en CHCl<sub>3</sub>/EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1:1) a temperatura ambiente. Se calienta la mezcla de reacción a 50°C hasta completarse la reacción (monitorización mediante CL/EM). Se diluye la mezcla en bruto con acetato de etilo y se lava con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica el compuesto final mediante HPLC preparativa para dar el compuesto esperado.

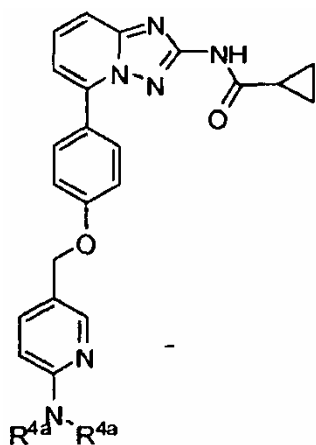
35

Método L



## L.1 Sustitución aromática nucleófila (métodos generales)

5

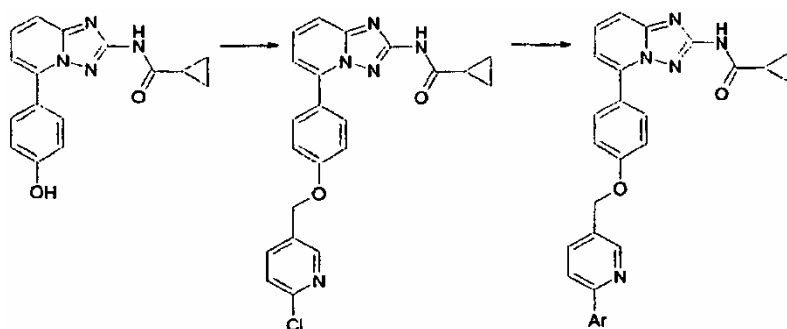


Se mezclan {5-[4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico preparada mediante el método C (1 eq.), una amina apropiada (1,5 eq.) en DMSO en un tubo sellado. Se calienta la reacción a 100°C durante 24 horas. Una vez desaparecido todo el SM mediante CL/EM, se añade agua a la mezcla de reacción y se extraen las fases orgánicas con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan a vacío. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm, 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

10

15 HPLC preparativa: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm de D.I. x 100 mm de L (n.º de pieza 186002978). Todos los métodos usan gradientes de MeCN/H<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>O contiene o bien TFA al 0,1% o bien NH<sub>3</sub> al 0,1%.

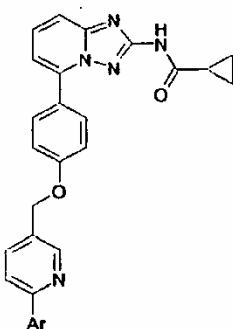
## Método M



20

## M.1 Reacción de Suzuki (método general)



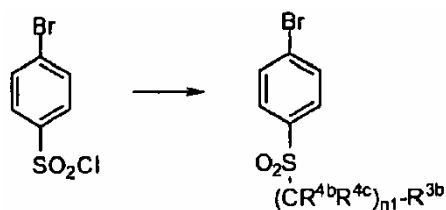


Se añade el ácido borónico (2 eq.) a una disolución de {5-[4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (preparada mediante el método B) en 1,4-dioxano/agua (5:1).  
 5 Se añaden  $K_2CO_3$  (2 eq.) y  $PdCl_2dppf$  (5%) a la disolución. Entonces se calienta la mezcla resultante en un microondas a  $140^\circ C$  durante 30 min. (Esta reacción también puede llevarse a cabo mediante calentamiento tradicional en un baño de aceite a  $90^\circ C$  durante 16 h bajo  $N_2$ ). Se añade agua y se extrae la disolución con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$  y se evaporan a vacío. Se obtiene el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa.

10

## Método O

Procedimiento general para la preparación de sulfonas



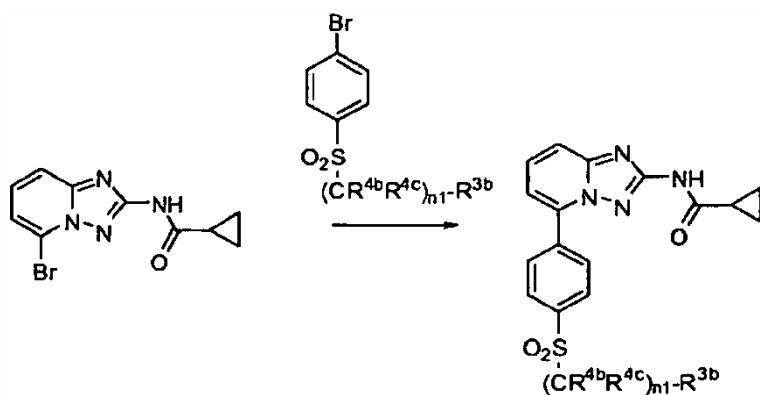
15

en el que  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{3b}$  son tal como se describieron en el presente documento.

Se calienta una disolución de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo 1 (1,0 g, 3,96 mmol, 1,0 equiv.), sulfito de sodio (0,6 g, 4,35 mmol, 1,1 equiv.) e hidrogenocarbonato de sodio (1,7 g, 79,8 mmol, 5,0 equiv.) en agua (10 ml) hasta  $100^\circ C$  durante 4 horas. La mezcla de reacción se vuelve transparente y se añade el haluro apropiado (4,76 mmol, 1,2 equiv.) a  $100^\circ C$ . Se agita la mezcla a esta temperatura durante 16 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Después se añade agua adicional (50 ml) y se extrae la fase acuosa resultante con diclorometano (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el producto bruto resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar la sulfona esperada.

20

25



30 en el que  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{3b}$  y  $n_1$  son tal como se describieron en el presente documento.

En un recipiente para microondas, se purga una disolución de la sulfona obtenida según el procedimiento descrito anteriormente (0,84 mmol, 1,5 equiv.), di(pinacolato)diborano (283,0 mg, 1,11 mmol, 2,0 equiv.), acetato de potasio (109,0 mg; 1,11 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano (2,0 ml) con argón (3 veces). Entonces se añade [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20,0 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.) y se purga la mezcla de reacción de

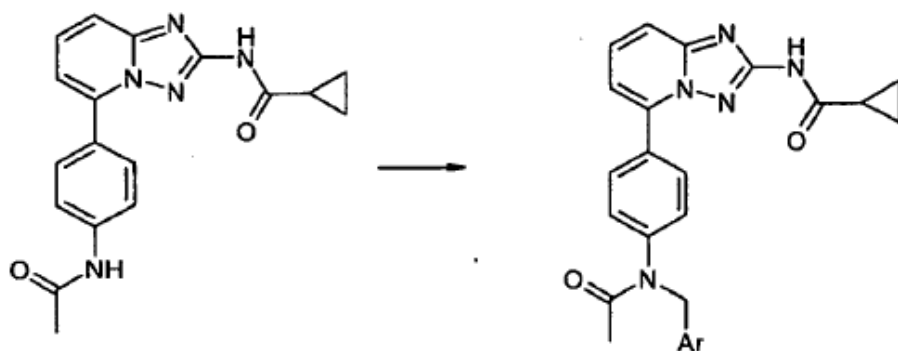
35

nuevo con argón (3 veces) y se calienta hasta 90°C durante 20 horas hasta que la reacción es completa en CCF.

Después, se añaden (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (200,0 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), hidrogenocarbonato de sodio (233,0 mg, 2,78 mmol, 5,0 equiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20,0 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv.) y dioxano/agua 2:1 (1,5 ml) a la mezcla. Entonces se somete la mezcla de reacción varias veces (1-5 veces) a irradiaciones de microondas (P: 150 W, T=120°C, t=15 min) hasta consumir completamente el material de partida 133. Se añade sulfato de sodio a la mezcla de reacción (2,0 g) antes de diluir esta última con diclorometano (3,0 ml). La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 99:1 → 90:10) seguida por trituración del compuesto recogido en metanol proporciona el producto esperado con una pureza mediante HPLC satisfactoria.

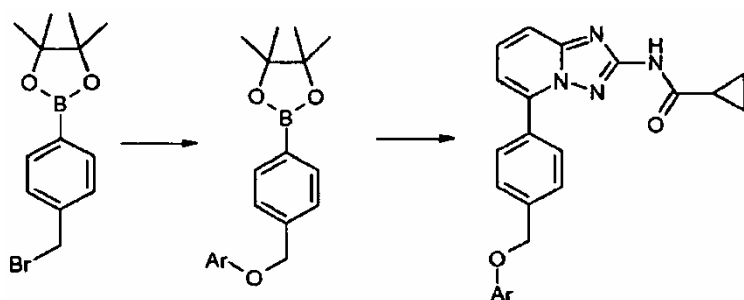
#### Método P

##### Reacción de alquilación

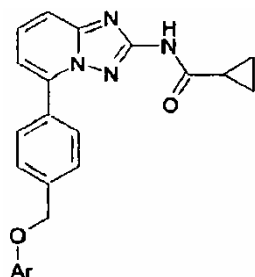


Se añade el agente alquilante apropiado (1,5 eq.) a una disolución del derivado de acetamida (1 eq.) obtenido mediante el método A y NaH (2 eq.) en DMF a 0°C. Se agita la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Entonces se diluye la disolución en agua a 0°C y se extrae la disolución con EtOAc. Se secan las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se elimina el disolvente a vacío. Se aísla el compuesto final mediante HPLC preparativa.

#### Método Q



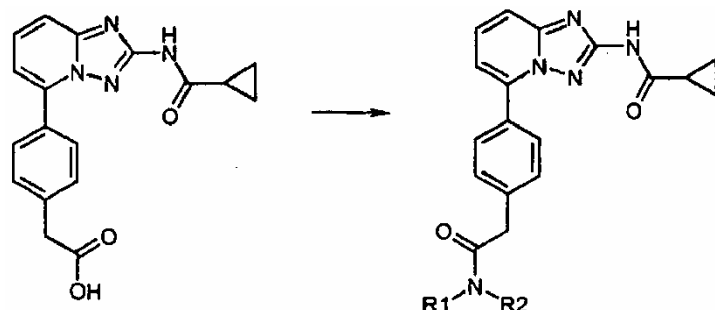
Se disuelven 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.) (o AgCO<sub>3</sub>) en DMF bajo N<sub>2</sub> y se añade el fenol apropiado (2 eq.) gota a gota. Se calienta la suspensión resultante a 50°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción es completa. Se extrae el compuesto con EtOAc y agua, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtran las fases orgánicas y se evaporan para proporcionar el compuesto deseado sin purificación adicional.



Se obtiene el compuesto del título mediante el método A usando el éster de boronato intermedio descrito anteriormente.

## Método U

5



Se añaden EDCI (1,5 eq.), HOBt (1,5 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2 eq.) a una disolución de ácido {4-[2-(ciclopropanocarbonylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-fenil}-acético en DCM a temperatura ambiente. Se agita la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se añade una amina apropiada a la disolución y se agita la reacción durante 16 h. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae esta última con EtOAc. Se secan las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporciona el producto esperado.

## 15 SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS DE LA INVENCIÓN Y COMPUESTOS DE REFERENCIA

## Compuesto 1

Se preparó este compuesto mediante el método A usando 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina.

20

## Compuesto 2

Se preparó este compuesto mediante el método A usando clorhidrato del éster de pinacol del ácido 3-(4-morfolinometil)-fenilborónico.

25

## Compuesto de referencia 3

Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 2-(piperidin-1-il)piridin-5-borónico.

30

## Compuesto de referencia 4

Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-borónico.

35

## Compuesto de referencia 5

Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-borónico.

40

## Compuesto de referencia 6

Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 2-(4-morfolino)piridin-5-borónico.

45

## Compuesto 7

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido bifeníl-4-borónico.

50

## Compuesto de referencia 8

Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 2-(4-morfolino)pirimidin-5-borónico.

55

## Compuesto de referencia 9

## ES 2 485 913 T3

Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-borónico.

5 Compuesto 10

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 4-benzoilfenilborónico.

Compuesto 11

10

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido [4-(ciclopropilaminocarbonil)fenil]borónico.

Compuesto 12

15 Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 4-benciloxifenilborónico.

Compuesto 13

20 Se preparó este compuesto mediante el método A usando éster de pinacol del ácido 4-(N-ciclopropilsulfonamida)fenilborónico.

Compuesto 14

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 3-benciloxifenilborónico.

25

Compuesto 15

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 4-benciloxi-3-fluorofenilborónico.

30 Compuesto 16

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 2-benciloxifenilborónico.

Compuesto 17

35

Se preparó este compuesto mediante el método A usando piperidin-1-il-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona.

Compuesto 18

40

Se preparó este compuesto mediante el método A usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-morfolina.

Compuesto 19

45

Se preparó este compuesto mediante el método A usando pirrolidin-1-il-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona.

Compuesto 20

50

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 4-(2-thienil)fenilborónico.

Compuesto 21

55 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de benzoílo.

Compuesto 22

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 4-trifluorometil-benzoílo.

60

Compuesto 23

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de fenil-acetilo.

65 Compuesto 24

## ES 2 485 913 T3

Se preparó este compuesto mediante el método B usando morfolina.

Compuesto 25

5 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-amino-piridina.

Compuesto 26

Se preparó este compuesto mediante el método B usando amino-ciclohexano.

10 Compuesto 27

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-terc-butil-piperidina.

15 Compuesto 28

Se preparó este compuesto mediante el método B usando [1,4]diazepano.

Compuesto 29

20 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-fluoro-bencilamina.

Compuesto 30

25 Se preparó este compuesto mediante el método B usando N-metil-anilina.

Compuesto 31

Se preparó este compuesto mediante el método B usando (4-metoxi-bencil)-metil-amina.

30 Compuesto 32

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1-metil-piperidin-4-ilamina.

35 Compuesto 33

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 4-fluoro-sulfonilo.

Compuesto 34

40 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 2-fluorobenzoílo.

Compuesto 35

45 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de pirazin-2-carbonilo.

Compuesto 36

Se preparó este compuesto mediante el método C usando bromhidrato de 3-bromometil-piridina.

50 Compuesto 37

Se preparó este compuesto mediante el método C usando bromhidrato de 2-bromometil-piridina.

55 Compuesto 38

Se preparó este compuesto mediante el método C usando bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo.

Compuesto 39

60 Se preparó este compuesto mediante el método C usando (bromometil)ciclobutano.

Compuesto 40

65 Se preparó este compuesto mediante el método C usando yodociclopentano.

## ES 2 485 913 T3

Compuesto 41

Se preparó este compuesto mediante el método C usando (bromometil)ciclohexano.

5 Compuesto 42

Se preparó este compuesto mediante el método B usando C-piridin-3-il-metilamina.

Compuesto 43

10

Se preparó este compuesto mediante el método B usando anilina.

Compuesto de referencia 44

15 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de benzoílo.

Compuesto 45

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de ciclohexanocarbonilo.

20

Compuesto 46

Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 4-fenoxifenilborónico.

25 Compuesto de referencia 47

Se preparó este compuesto mediante el método G usando ácido fenilborónico.

Compuesto 48

30

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol.

Compuesto 49

35 Se preparó este compuesto mediante el método C usando 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol.

Compuesto 50

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol.

40

Compuesto 51

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 4-(2-bromoetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol.

45 Compuesto 52

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-(bromometil)-5-metilisoxazol.

Compuesto 53

50

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

Compuesto 54

55 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 2-fluoro-fenilsulfonilo.

Compuesto 55

60 Se preparó este compuesto mediante el método D usando ácido piridin-2-carboxílico (cloruro de ácido formado mediante reacción de cloruro de oxalilo).

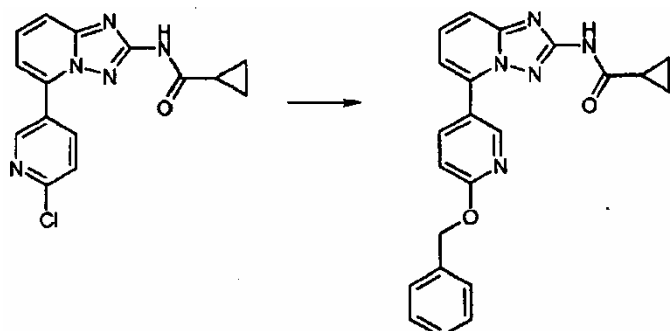
Compuesto 56

Se preparó este compuesto mediante el método B usando bencilamina.

65

Compuesto de referencia 57: [5-(6-Benciloxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido

ciclopropanocarboxílico



5 A 0°C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató alcohol bencílico (2 eq.) en una disolución de THF con NaH al 60% en aceite mineral (4 eq.) durante 30 min. Después se añadió [5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico preparada mediante el método A a la disolución y se agitó la mezcla a 70°C durante 3 horas. La reacción era completa. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo el compuesto con EtOAc. Se lavó el compuesto con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto  
10 mediante HPLC prep.

Compuesto 58

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

15

Compuesto 59

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de ciclopropanosulfonilo.

20 Compuesto 60

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-fenoxi-etilamina.

Compuesto 61

25

Se preparó este compuesto mediante el método H usando pirazina.

Compuesto 62

30 Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-(clorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol.

Compuesto 63

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 4-(clorometil)-2,5-dimetil-1,3-oxazol.

35

Compuesto 64

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de piridin-3-sulfonilo.

40 Compuesto 65

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo.

Compuesto 66

45

Se añadió ácido 3-piridinborónico (1,1 eq.) a una disolución de [5-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, preparada mediante el método A, en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,03 eq.) (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un tubo sellado a 90°C durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm, 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

50

Compuesto 67

55

5 Se añadió ácido 1H-pirazol-4-borónico (1,1 eq.) a una disolución de [5-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, preparada mediante el método A, en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añadieron  $K_2CO_3$  (2 eq.) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,03 eq.) (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un tubo sellado a 90°C durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu m$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

10 Compuesto de referencia 68

10 Se añadió ácido 3-piridinborónico (1,1 eq.) a una disolución de [5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, preparada mediante el método A, en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añadieron  $K_2CO_3$  (2 eq.) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,03 eq.) (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un tubo sellado a 90°C durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu m$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).

20 Compuesto 69

20 Se preparó este compuesto mediante el método D usando ácido 2-metil-5-propil-2H-pirazol-3-carboxílico que se hizo reaccionar en primer lugar en presencia de cloruro de oxalilo para obtener el cloruro de ácido.

25 Compuesto 70

25 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de ciclobutanocarbonilo.

30 Compuesto 71

30 Se preparó este compuesto mediante el método B usando N-metilpirazina.

35 Compuesto 72

35 Se preparó este compuesto mediante el método E usando benzaldehído.

40 Compuesto 73

40 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-etoximetil-piperidina.

45 Compuesto 74

45 Se preparó este compuesto mediante el método B usando fenil-piperidin-4-il-metanona.

50 Compuesto 75

50 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1-bencil-[1,4]diazepano.

55 Compuesto 76

55 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 2-fenil-etanosulfonilo.

60 Compuesto 77

60 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de fenil-metanosulfonilo.

65 Compuesto 78

65 Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina.

60 Compuesto 79

60 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de fenilsulfonilo.

65 Compuesto 80

65 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-pirrolidin-1-il-etilamina.



## ES 2 485 913 T3

Compuesto 81

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-morfolin-4-il-propilamina.

5

Compuesto de referencia 82

Se preparó este compuesto mediante el método H usando 4-fenetil-piperidina.

10 Compuesto de referencia 83

Se preparó este compuesto mediante el método H usando 4-(4-cloro-fenil)-piperidina.

Compuesto de referencia 84

15

Se preparó este compuesto mediante el método H usando 3-fenilpiperidina.

Compuesto 85

20 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 4-propil-bencenosulfonilo.

Compuesto 86

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-(4-cloro-fenil)-piperidina.

25

Compuesto 87

Se preparó este compuesto mediante el método B usando fenetilamina.

30 Compuesto 88

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 2-(3-fluoro-fenil)-etanosulfonilo.

Compuesto 89

35

Se preparó este compuesto mediante el método B usando piperidina.

Compuesto 90

40 Se preparó este compuesto mediante el método B usando butil-(3-morfolin-4-il-propil)-amina.

Compuesto 91

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 4-(clorometil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazol.

45

Compuesto 92

Se preparó este compuesto mediante el método C usando cloruro de 4-acetamidobencilo.

50 Compuesto de referencia 93

Se preparó este compuesto mediante el método H usando 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina.

Compuesto 94

55

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-(2-piperidin-4-il-etil)-morfolina.

Compuesto de referencia 95

60 Se preparó este compuesto mediante el método H usando 4-(2-piperidin-4-il-etil)-morfolina.

Compuesto 96

Se preparó este compuesto mediante el método B usando metil-fenetil-amina.

65

Compuesto 97

## ES 2 485 913 T3

- Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina.  
5 Compuesto 98
- Se preparó este compuesto mediante el método C usando 1-(2-bromo-etil)-1H-pirazol.  
Compuesto 99
- 10 Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol.  
Compuesto 100
- 15 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-fenoxietilamina.  
Compuesto 101
- Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-piperidin-4-il-morfolina.  
20 Compuesto 102
- Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etilamina.  
Compuesto 103
- 25 Se preparó este compuesto mediante el método B usando bencil-metil-piperidin-4-il-amina.  
Compuesto de referencia 104
- 30 Se preparó este compuesto mediante el método H usando bencilamina.  
Compuesto 105
- 35 Se preparó este compuesto mediante el método B usando [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina.  
Compuesto 106
- Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etilamina.  
40 Compuesto de referencia 107
- Se preparó este compuesto mediante el método A usando ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-borónico.  
45 Compuesto 108
- Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 3-fenoxi-propionilo.  
Compuesto 109
- 50 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 3-fenil-propionilo.  
Compuesto 110
- 55 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-(piperidin-4-iloxi)-piridina.  
Compuesto 111
- Se preparó este compuesto mediante el método B usando fenetilamina.  
60 Compuesto de referencia 112
- Se preparó este compuesto mediante el método H usando 4-fenetil-piperidina.  
Compuesto 113
- 65 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1-(3-cloro-fenil)-piperazina.

Compuesto 114

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-fenil-propilamina.

5

Compuesto 115

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 1-(2-bromoetoxi)-4-fluorobenceno.

10 Compuesto 116

Se preparó este compuesto mediante el método C usando N-(cloroacetil)-3-fluoroanilina.

Compuesto 117

15

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 1-(4-bencil-piperidin-1-il)-2-cloro-etanona.

Compuesto 118

20 Se preparó este compuesto mediante el método C usando 2-cloro-N-metil-N-fenil-acetamida.

Compuesto 119

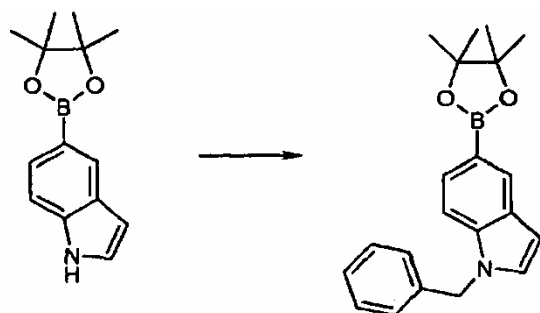
Se preparó este compuesto mediante el método B usando (S)-1-bencil-pirrolidin-3-ilamina.

25

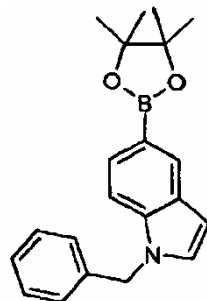
Compuesto 120

Se preparó este compuesto mediante el método B usando (R)-1-bencil-pirrolidin-3-ilamina.

30 Compuesto de referencia 121: [5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



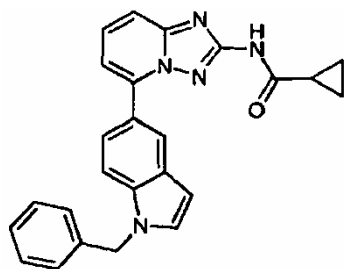
35 121.1 1-Bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol



40 A una disolución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (2,27 mmol; 1,0 equiv.) en acetona (10,0 ml) a temperatura ambiente se le añadieron bajo argón bromuro de bencilo (3,18 mmol; 1,4 equiv.) y carbonato de cesio (3,18 mmol; 1,4 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción durante 4 horas a reflujo. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el boronato esperado como un sólido blanco usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

121.2 [5-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



5 Entonces se sintetizó el compuesto del título mediante el método A usando 1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol.

Compuesto 122

10 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 2-fenoxi-etanosulfonilo.

Compuesto de referencia 123

15 Se preparó este compuesto mediante el método H usando fenetilamina.

Compuesto 124

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-piridin-3-il-etilamina.

20 Compuesto 125

Se preparó este compuesto mediante el método C usando el derivado de mesilato de (4-pirazol-1-il-fenil)-metanol.

25 Compuesto 126

Se preparó este compuesto mediante el método C usando el derivado de mesilato de [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanol.

30 Compuesto 127

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-(2-cloro-etil)-piridina.

Compuesto 128

35 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol.

Compuesto 129

40 Se preparó este compuesto mediante el método A usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina.

Compuesto 130

45 Se preparó este compuesto mediante el método I usando N-metil-pirazina.

Compuesto 131

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-(2-metoxi-fenil)-piperidina.

50 Compuesto 132

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol.

55 Compuesto 133

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-o-toliloximetil-piperidina.

Compuesto 134

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3,5-dimetil-piperidina.

5

Compuesto 135

Se preparó este compuesto mediante el método B usando N-(4-piperidin-1-ilbencil)propan-2-amina.

10 Compuesto 136

Se preparó este compuesto mediante el método B usando propil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina.

Compuesto 137

15

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-fluoropiperidina.

Compuesto 138

20 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-piperidin-4-il-1H-indol.

Compuesto 139

Se preparó este compuesto mediante el método I usando piperidina.

25

Compuesto 140

Se preparó este compuesto mediante el método I usando amida del ácido piperidin-4-carboxílico.

30 Compuesto 141

Se preparó este compuesto mediante el método I usando 1-piperazin-1-il-etanona.

Compuesto 142

35

Se preparó este compuesto mediante el método I usando 1-piridin-2-il-piperazina.

Compuesto 143

40 Se preparó este compuesto mediante el método I usando 2-piperazin-1-il-pirimidina.

Compuesto 144

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 2-metilpiperidina.

45

Compuesto 145

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-metilpiperidina.

50 Compuesto 146

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-metil-piperidina.

Compuesto 147

55

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-fenetil-piperidina.

Compuesto 148

60 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-trifluorometilpiperidina.

Compuesto 149

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 6-fluoro-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol.

65

Compuesto 150

Se preparó este compuesto mediante el método B usando N'-bencil-N,N-dimetiletilendiamina.

Compuesto 151

5 Se preparó este compuesto mediante el método B usando clorhidrato de (4-fluoro-bencil)-(2-metoxi-1-metil-etil)-amina.

Compuesto 152

10 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol.

Compuesto 153

15 Se preparó este compuesto mediante el método B usando (4-fluoro-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina.

Compuesto 154

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-piperidina.

20 Compuesto 155

Se preparó este compuesto mediante el método I usando metil-fenetil-amina.

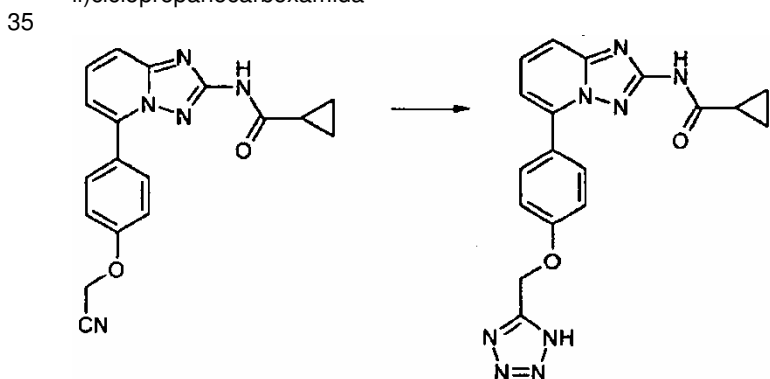
25 Compuesto 156

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-bencil-piperidin-4-ol.

Compuesto 157

30 Se preparó este compuesto mediante el método E usando bromuro de bencilo.

Compuesto 158: N-(5-(4-((1H-tetrazol-5-il)metil)1H-tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida



40 Se agitó una disolución de [5-(4-cianometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 equiv.), azida de sodio (2 equiv.) y cloruro de amonio (2 equiv.) a 0°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. Después de eso se sometió la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se diluyó el producto bruto de la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se secó a vacío. Se diluyó el producto bruto con DMSO y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa: sistema de UPLC (XBridge™ Prep C18, 5 μm, columna de 19x100 mm); 8 min de CL; flujo: 20 ml/min; gradiente: acetonitrilo a desde el 30% hasta el 70% en agua, TFA al 0,1%; para proporcionar el producto puro final (rendimiento del 10%).

45 Compuesto 159

Se preparó este compuesto mediante el método I usando metil-(4-piridin-2-il-bencil)-amina.

50 Compuesto 160

Se preparó este compuesto mediante el método I usando (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-metil-amina.

Compuesto 161

## ES 2 485 913 T3

Se preparó este compuesto mediante el método I usando metil-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amina.

Compuesto 162

5

Se preparó este compuesto mediante el método I usando metil-piridin-3-ilmetil-amina.

Compuesto 163

10 Se preparó este compuesto mediante el método F usando 2-(4-benciloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

Compuesto 164

15 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-trifluorometil-piperidina.

Compuesto 165

Se preparó este compuesto mediante el método L usando morfolina.

20

Compuesto 166

Se preparó este compuesto mediante el método M usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

25 Compuesto 167

Se preparó este compuesto mediante el método L usando N-metil-morfolina.

Compuesto 168

30

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4,4-difluoro-piperidina.

Compuesto 169

35 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-fenil-piperidina.

Compuesto de referencia 170

Se preparó este compuesto mediante el método E usando C-piridin-3-il-metilamina.

40

Compuesto de referencia 171

Se preparó este compuesto mediante el método E usando C-piridin-2-il-metilamina.

45 Compuesto de referencia 172

Se preparó este compuesto mediante el método E usando 2-piridin-3-il-etilamina.

Compuesto de referencia 173

50

Se preparó este compuesto mediante el método E usando C-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metilamina.

Compuesto 174

55 Se preparó este compuesto mediante el método L usando pirrolidina.

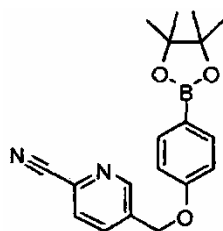
Compuesto 175

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3,3-dimetil-piperidina.

60

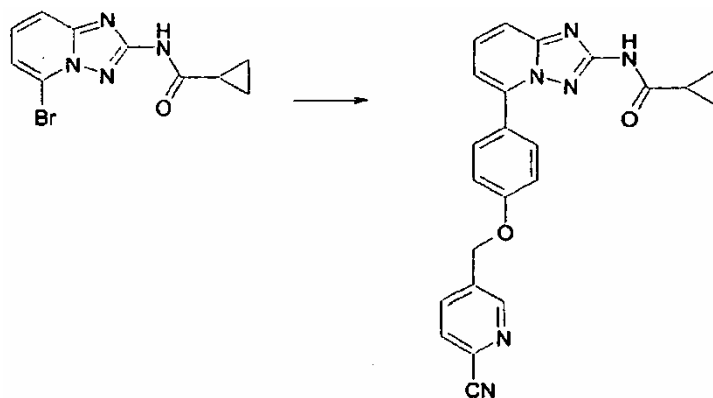
Compuesto 176: N-(5-(4-((6-cianopiridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

176.1: Síntesis de 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-piridin-2-carbonitrilo



A éster de pinacol del ácido 4-hidroxifenilborónico (25 g; 0,11 mol; 1,0 equiv.) en acetona (250 ml) a temperatura ambiente se le añadieron bajo argón 5-clorometil-piridin-2-carbonitrilo (19 g; 0,12 mol; 1,1 equiv.) y carbonato de cesio (73,9 g, 0,22 mol; 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción durante 4 horas a reflujo. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se evaporó la acetona. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice (petróleo:EtOAc 10:1) para proporcionar el boronato esperado como un sólido blanco.

176.2: Síntesis de {5-[4-(6-ciano-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se añadió 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-piridin-2-carbonitrilo (10 g, 0,03 mol, 1,1 equiv.) a una disolución de (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (7,6 g, 0,027 mol) en 1,4-dioxano/agua (4:1; 70 ml). Se añadieron  $K_2CO_3$  (7,45, 0,054 mol, 2 eq.) y  $PdCl_2dppf$  (5%) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un baño de aceite a 90°C durante de 4 a 16 h bajo  $N_2$  hasta completarse (monitorización mediante CL/EM). Se eliminó el 1,4-dioxano a vacío y se añadieron agua/EtOAc y se filtró el sólido. Se disolvió el sólido obtenido en metanol/DCM, se secó sobre  $MgSO_4$  y se obtuvo el compuesto final tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc puro.

Compuesto 177

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de 1-ciano-ciclopropanocarbonilo.

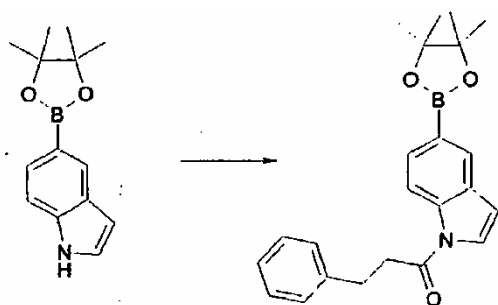
Compuesto 178

Se preparó este compuesto mediante el método M usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

Compuesto 179: {5-[1-(3-fenil-propionil)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

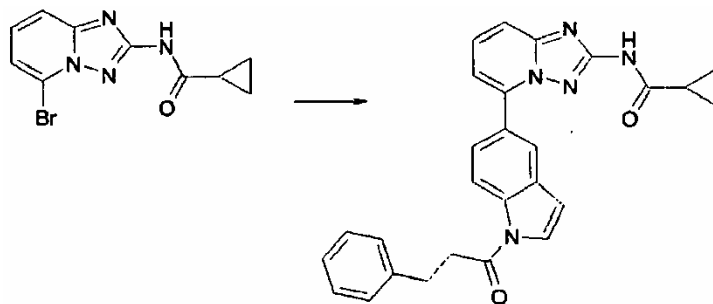
179.1 3-Fenil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il]-propan-1-ona





5 A una disolución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (2,27 mmol; 1,0 equiv.) en DMF (10,0 ml) a temperatura ambiente se le añadieron bajo argón cloruro de 3-fenil-propionilo (3,18 mmol; 1,4 equiv.) e hidruro de sodio (3,18 mmol; 1,4 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió mediante adición de agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el boronato esperado como un sólido blanco usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 179.2 {5-[1-(3-Fenil-propionil)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título mediante el método A usando 3-fenil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il]-propan-1-ona.

Compuesto 180

20 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de bencenosulfonilo.

Compuesto 181

181.1 Preparación de fenetilamino-acetonitrilo

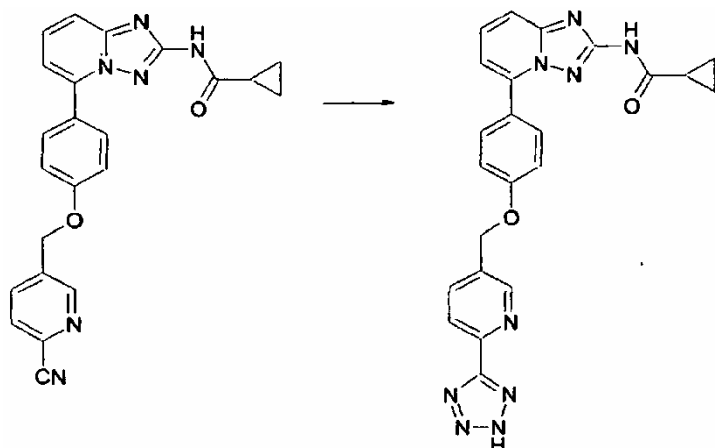
25 Se añadió cloro-acetonitrilo (1,5 eq.) a una disolución de fenetilamina (1 eq.) y  $K_2CO_3$  (2 eq.) en  $CH_3CN$ . Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio el compuesto esperado.

30 181.2 Se preparó el compuesto 181 usando el método B usando fenetilamino-acetonitrilo.

Compuesto 182

Se preparó este compuesto mediante el método E usando 3-bromometil-piridina.

35 Compuesto 183: (5-[4-[6-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-3-ilmetoxi]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



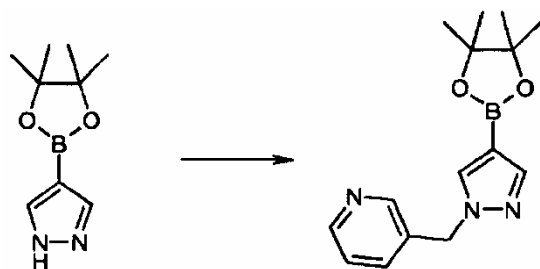
5 Se agitó una disolución de {5-[4-(6-ciano-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (143 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.), azida de sodio (46 mg, 0,7 mmol, 2 equiv.), cloruro de amonio (38 mg, 0,7 mmol, 2 equiv.) a 0°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. Después de eso se sometió la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se diluyó el producto bruto de la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se secó a vacío. Se diluyó el producto bruto con DMSO y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa: sistema de UPLC (XBridge™ Prep C18, 5 μm, columna de 19x100 mm); 8 min de CL; flujo: 20 ml/min; gradiente: acetonitrilo a desde el 30% hasta el 70% en agua, TFA al 0,1%; para proporcionar el producto puro final (9 mg, rendimiento del 6%).

Compuesto de referencia 184

15 Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de fenil-metanosulfonilo.

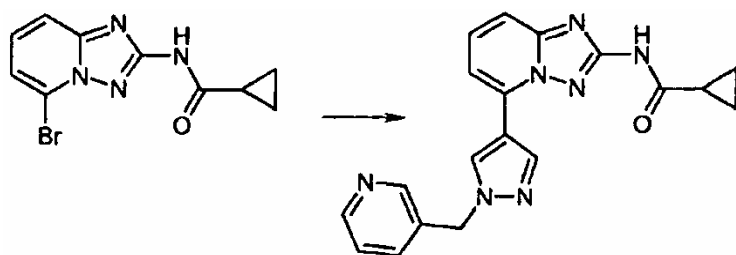
Compuesto de referencia 185: [5-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

20 185.1 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-ilmetil]-piridina



25 A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,27 mmol; 1,0 equiv.) en acetona (10,0 ml) a temperatura ambiente se le añadieron bajo argón clorhidrato de 3-clorometil-piridina (3,18 mmol; 1,4 equiv.) y carbonato de cesio (2,8 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción durante 4 horas a reflujo. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el boronato esperado como un sólido blanco usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

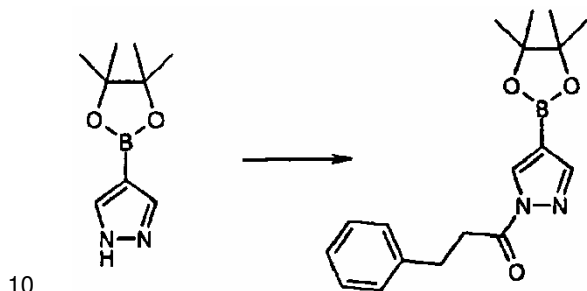
30 185.2 [5-(1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título mediante el método A usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-ilmetil]-piridina.

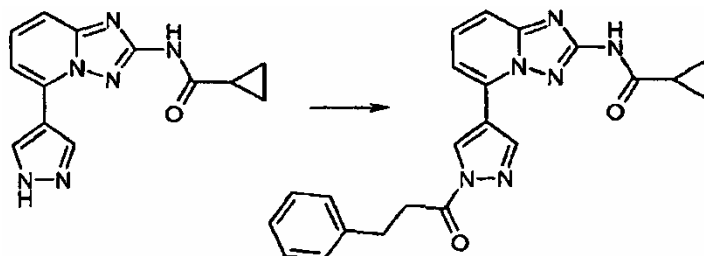
- 5 Compuesto de referencia 186: {5-[1-(3-fenil-propionil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

186.1 3-Fenil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-1-ona



15 A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,27 mmol; 1,0 equiv.) en DMF (10,0 ml) a temperatura ambiente se le añadieron bajo argón cloruro de 3-fenil-propionilo (3,18 mmol; 1,4 equiv.) e hidruro de sodio (3,18 mmol; 1,4 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el boronato esperado como un sólido blanco usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 186.2 {5-[1-(3-Fenil-propionil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



- 25 Se preparó el compuesto del título mediante el método A usando 3-fenil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-1-ona.

Compuesto de referencia 187

- 30 Se preparó este compuesto mediante el método K usando azidometil-benceno.

Compuesto de referencia 188

Se preparó este compuesto mediante el método K usando 5-azidometil-2-trifluorometil-piridina.

- 35 Compuesto 189

Se preparó este compuesto mediante el método C usando el derivado de mesilato de 1-piridin-2-il-etanol.

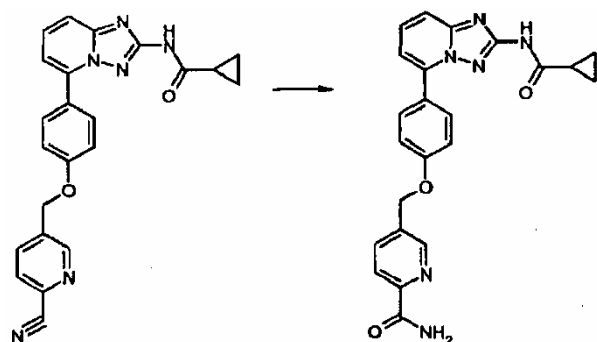
- 40 Compuesto 190

Se preparó este compuesto mediante el método C usando el derivado de mesilato de éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico.

- 45 Compuesto de referencia 191

Se preparó este compuesto mediante el método D usando cloruro de ciclopropanosulfonilo.

Compuesto 192: Amida del ácido 5-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-fenoximetil]piridin-2-carboxílico



5

A una disolución de {5-[4-(6-ciano-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}amida del ácido ciclopropanocarbónico (30 mg, 0,073 mmol, 1 equiv.) y  $K_2CO_3$  (10 mg, 0,073 mmol, 1 equiv.) en DMSO (0,2 ml) a 10°C, se le añadió  $H_2O_2$  al 30% (17  $\mu$ l, 0,146 mmol, 2 equiv.) gota a gota. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó la mezcla con DMSO y se filtró. Se sometió el filtrado a purificación mediante HPLC preparativa: sistema de UPLC (XBridge™ Prep C18, 5  $\mu$ m, columna de 19x100 mm); 8 min de CL; flujo: 20 ml/min; gradiente: acetonitrilo a desde el 30% hasta el 70% en agua, TFA al 0,1%; aislando el producto final (25 mg, rendimiento del 81%).

10

Compuesto de referencia 193

15

Se preparó este compuesto mediante el método K usando 2-azidometil-piridina.

Compuesto 194

20

Se preparó este compuesto mediante el método O usando 2-bromometil-piridina.

Compuesto 195

25

Se preparó este compuesto mediante el método O usando 3-bromometil-piridina.

Compuesto 196

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 1-óxido de 3-clorometil-piridina.

30

Compuesto 197

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 5-clorometil-2-metil-piridina.

Compuesto 198

35

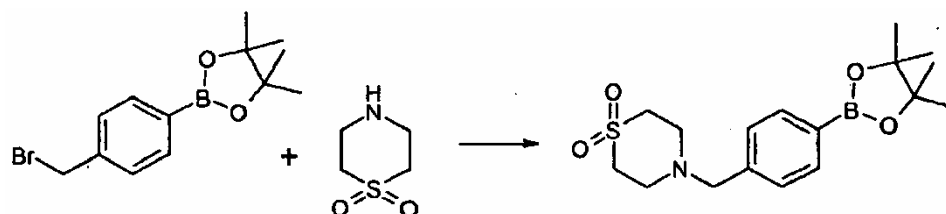
Se preparó este compuesto mediante el método C usando 2-cloro-5-clorometil-piridina.

Compuesto 199

40

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 3-clorometil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol.

Compuesto 200



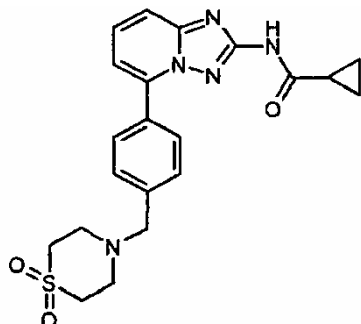
45

Se disuelven 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1 eq.) y DIPEA (2 eq.) en DCM/MeOH (5:1 v:v) bajo  $N_2$  y se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (2 eq.) en porciones. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción era completa. Se evaporó el disolvente. Se extrajo

el compuesto con EtOAc y agua, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtraron las fases orgánicas y se evaporaron. Se aisló el compuesto final sin purificación adicional.

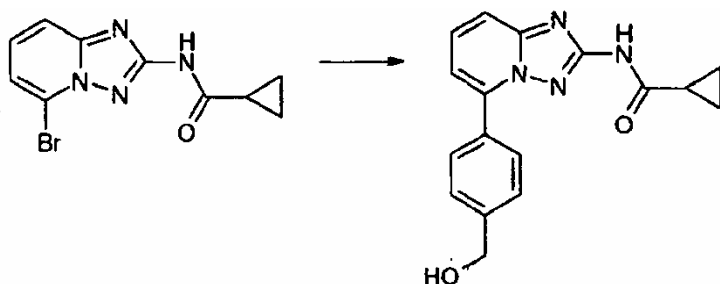
Acoplamiento de Suzuki

5

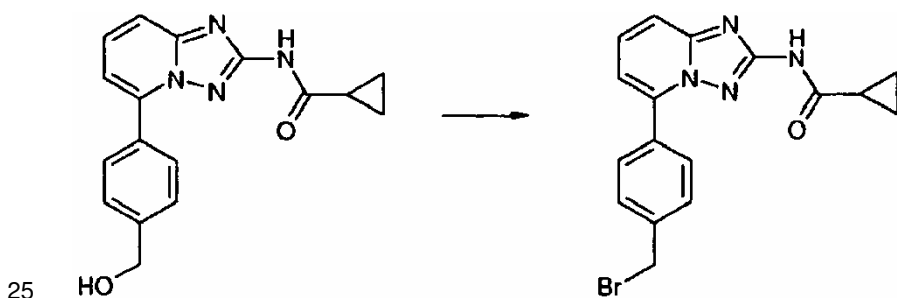


10 Se añadió 1,1-dióxido de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-bencil]-tiomorfolina (1,1 eq.) a una disolución de (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en 1,4-dioxano/agua (4:1). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,03 eq.) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un baño de aceite a 90°C durante 16 h bajo N<sub>2</sub>. Se añadió agua y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el compuesto final tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida.

15 Ruta alternativa para el compuesto 200:

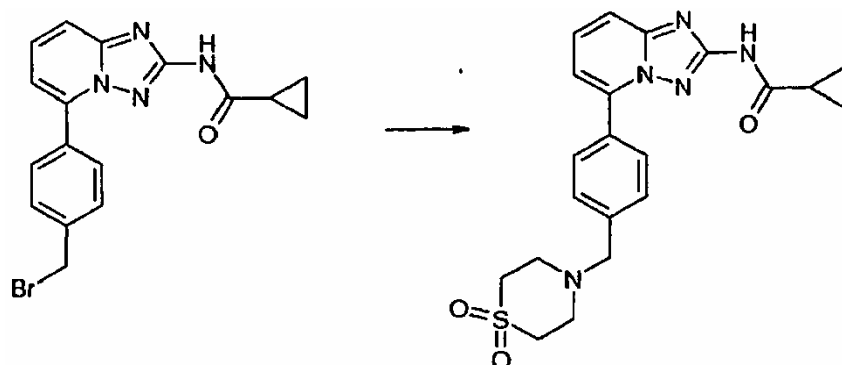


20 Se añadió ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (1,1 eq.) a una disolución de (5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en 1,4-dioxano/agua (4:1). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.) y PdCl<sub>2</sub>dppf (0,03 eq.) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un baño de aceite a 90°C durante 16 h bajo N<sub>2</sub>. Se añadió agua y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío. Se usó la mezcla resultante sin purificación adicional.



25 A una disolución de [5-(4-hidroximetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1,0 eq.) en cloroformo se le añadió lentamente tribromuro de fósforo (1,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se extinguió con hielo y agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se trituró el residuo blanco resultante en diclorometano/dietil éter 2:1 (20 ml) para proporcionar el producto esperado como un sólido blanco.

30



Se disolvieron [5-(4-bromometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 eq.) y DIPEA (2 eq.) en DCM/MeOH (5:1 v:v) bajo N<sub>2</sub> y se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (1,1 eq.) gota a gota. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción era completa. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el compuesto en DCM, se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtraron las fases orgánicas y se evaporaron. Se aisló el compuesto final mediante cromatografía en columna usando EtOAc para proporcionar el producto deseado.

10 Compuesto 201

Se preparó este compuesto mediante el método C usando 4-(2-cloro-etil)-3,5-dimetil-isoxazol.

Compuesto 202:

15

Se preparó este compuesto mediante el método P usando 3-bromometil-piridina.

Compuesto 203

20 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 6-metoxi-piridin-3-ilamina.

Compuesto 204

25

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina.

Compuesto 205

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina.

30 Compuesto 206

Se preparó este compuesto mediante el método B usando piridin-3-ilamina.

Compuesto 207

35

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1,1-dióxido de tiomorfolina.

Compuesto 208

40 Se preparó este compuesto mediante el método P usando 3-bromometil-piridina.

Compuesto 209

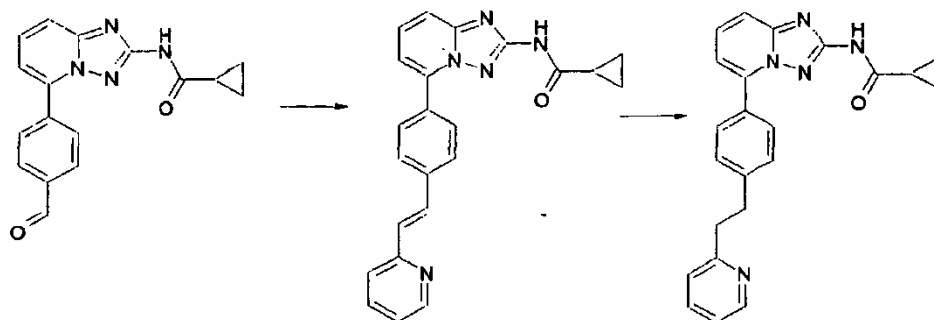
Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-hidroxi-piperidina.

45

Compuesto 210

Se preparó este compuesto mediante el método B usando piperidin-4-carbonitrilo.

50 Compuesto 211: {5-[4-(2-Piridin-2-il-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se añadió terc-butóxido de potasio (1,3 eq.) a una disolución enfriada con hielo de 2-[(trifenil- $\phi$ 5-fosfanil)-metil]-piridina (1,1 eq.) en THF (10 ml/mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a 0°C, después a temperatura ambiente durante otros 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de [8-(4-formil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 eq.) en THF (10 ml/mmol) a la mezcla de reacción. Se mantuvo la agitación durante 8 h. Entonces se extinguió la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y retiró a vacío. Se lavó el sólido con metanol para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 69%.

Se disolvió {5-[4-((E)-2-piridin-3-il-vinil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (320 mg, 0,84 mol) en 10 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (50 mg) y se puso la reacción bajo H<sub>2</sub> a presión normal. Se agitó la reacción durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite®. Se eliminó el disolvente orgánico a presión. Se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla resultante. Se extrajo el compuesto con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se retiró a vacío para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 100%.

Compuesto 212

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-cloro-2-fluoro-fenilamina.

Compuesto 213

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3,3-dimetil-morfolina.

Compuesto 214

Se preparó este compuesto mediante el método J usando cis-2,6-dimetil-morfolina.

Compuesto 215

Se preparó este compuesto mediante el método B usando cis-2,6-dimetil-morfolina.

Compuesto 216

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3,3-dimetil-morfolina.

Compuesto 217

Se preparó este compuesto mediante el método B usando (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanos.

Compuesto 218

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina.

Compuesto 219

Se preparó este compuesto mediante el método B usando morfolin-4-il-piperidin-4-il-metanona.

Compuesto 220

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1-piperazin-1-il-etanona.

Compuesto 221

## ES 2 485 913 T3

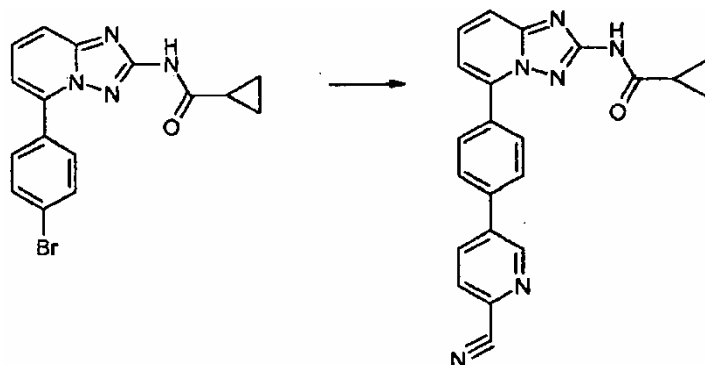
- Se preparó este compuesto mediante el método B usando piridazin-3-ilamina.  
Compuesto 222
- 5 Se preparó este compuesto mediante el método J usando piridazin-3-ilamina.  
Compuesto 223
- 10 Se preparó este compuesto mediante el método J usando piridin-3-ilamina.  
Compuesto 224
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando (4-amino-fenil)-acetonitrilo.  
15 Compuesto 225
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando (2-amino-fenil)-acetonitrilo.  
Compuesto 226
- 20 Se preparó este compuesto mediante el método J usando (4-amino-fenil)-acetonitrilo.  
Compuesto 227
- 25 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-amino-benzamida.  
Compuesto 228
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3-amino-benzamida.  
30 Compuesto 229
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando pirimidin-2-ilamina.  
35 Compuesto 230
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano.  
Compuesto 231
- 40 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2-fenil-morfolina.  
Compuesto 232
- 45 Se preparó este compuesto mediante el método J usando piperidin-4-carbonitrilo.  
Compuesto 233
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-fluoropiperidina.  
50 Compuesto 234
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4,4-difluoropiperidina.  
55 Compuesto 235
- Se preparó este compuesto mediante el método J usando 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina.  
Compuesto 236
- 60 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 6-metoxi-piridin-3-ilamina.  
Compuesto 237
- 65 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina.



## Compuesto 238

Se preparó este compuesto mediante el método Q usando fenol.

- 5 Compuesto 239: {5-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



- 10 Se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo (1,1 eq.) a una disolución de [5-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, preparada mediante el método A, en 1,4-dioxano/agua (5:1). Se añadieron  $K_2CO_3$  (2 eq.) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,03 eq.) (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a la disolución. Entonces se calentó la mezcla resultante en un tubo sellado a  $90^\circ C$  durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el compuesto final tras purificación mediante HPLC preparativa. Analítico: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu m$ , 2,1 mm de D.I. x 50 mm de L (n.º de pieza 186002350).
- 15

## Compuesto 240

- 20 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-trifluorometil-piperidina.

## Compuesto 241

- 25 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina.

## Compuesto 242

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-hidroxi-piperidina.

- 30 Compuesto 243

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2-piperidin-4-il-propan-2-ol.

## Compuesto 244

- 35 Se preparó este compuesto mediante el método J usando piridin-2-ilamina.

## Compuesto 245

- 40 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2,4-difluoro-3-metoxi-fenilamina.

## Compuesto 246

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2,6-difluoro-fenilamina.

- 45

## Compuesto 247

Se preparó este compuesto mediante el método J usando dietil-piperidin-4-il-amina.

- 50 Compuesto 248

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina.

## Compuesto 249

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3-amino-4-metil-benzamida.

Compuesto 250

5

Se preparó este compuesto mediante el método J usando piperidin-4-il-metanol.

Compuesto 251

10 Se preparó este compuesto mediante el método Q usando 3-hidroxi-benzamida.

Compuesto 252

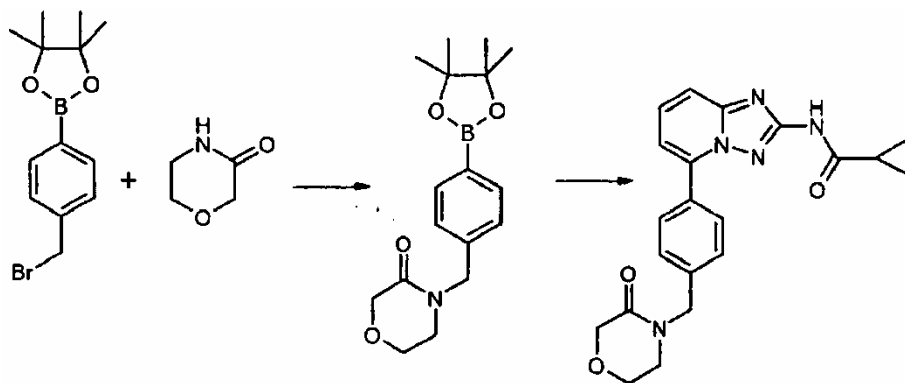
Se preparó este compuesto mediante el método J usando dietil-pirrolidin-3-il-amina.

15

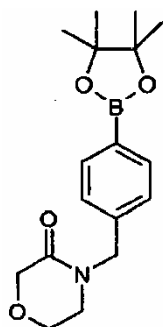
Compuesto 253

Se preparó este compuesto mediante el método J usando (1R,4R)-2-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano.

20 Compuesto 254: {5-[4-(3-oxo-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

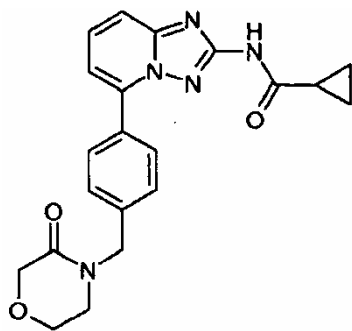


25 254.1 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-morfolin-3-ona



30 Se añadió NaH (81 mg, 3 eq.) a una disolución de morfolin-3-ona en DCM. Se añadió 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano a la disolución resultante y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el DCM, seguido por adición de agua. Se extrajo la disolución con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto del título usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 254.2 {5-[4-(3-Oxo-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Entonces se sintetizó el compuesto del título mediante el método A.

5 Compuesto 255

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3-amino-4-metoxi-benzamida.

Compuesto 256

10

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2-fluoro-6-metil-piridin-3-ilamina.

Compuesto 257

15

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3,5-difluoro-piridin-2-ilamina.

Compuesto 258

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-amino-3-fluoro-benzonitrilo.

20

Compuesto 259

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2-fluoro-4-metil-fenilamina.

25

Compuesto 260

Se preparó este compuesto mediante el método J usando pirrolidina.

Compuesto 261

30

Se preparó este compuesto mediante el método J usando anilina.

Compuesto 262

35

Se preparó este compuesto mediante el método J usando N-metil-N-pirrolidin-3-il-acetamida.

Compuesto 263

Se preparó este compuesto mediante el método J usando dimetil-pirrolidin-3-il-amina.

40

Compuesto 264

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3,3-difluoro-pirrolidina.

45

Compuesto 265

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-(azetidín-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

Compuesto 266

50

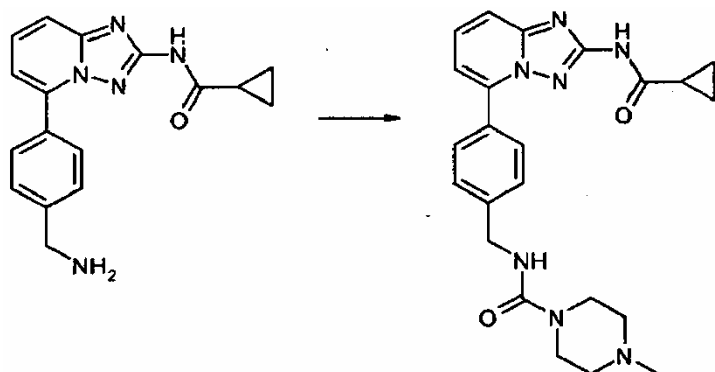
Se preparó este compuesto mediante el método U usando piperidina.

Compuesto 267

55

Se preparó este compuesto mediante el método U usando 1,1-dióxido de tiomorfolina.

Compuesto 268:

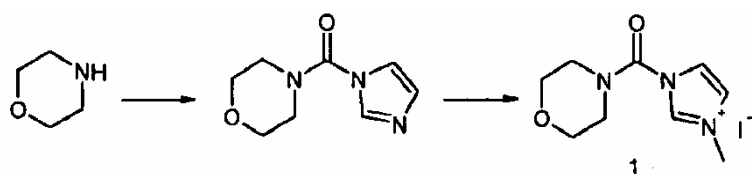


5

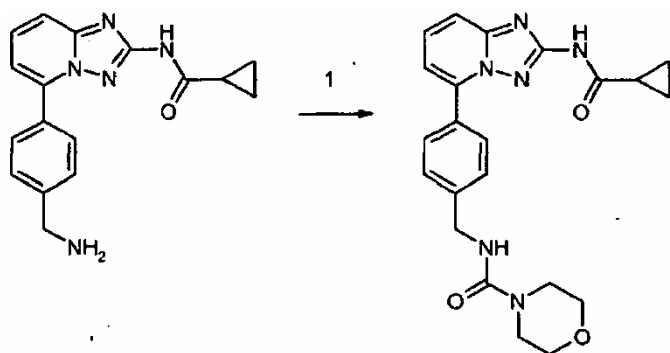
Se mezclaron juntos [5-(4-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 eq.), CDI (1,1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2,5 eq.) en DCM a 50°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió la mezcla resultante en DMF. Se añadió N-metil-pirazina a la mezcla obtenida. Se agitó la disolución a 50°C durante 18 h. Tras completarse la reacción se añadió agua y se extrajo la fase orgánica con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto del título purificado mediante cromatografía ultrarrápida.

10

Compuesto 269



15



20

Se mezclaron juntos morfolina (1 eq.), CDI (1,1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2,5 eq.) en THF a reflujo durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió la mezcla resultante en acetonitrilo. Se añadió yoduro de metilo a la disolución resultante. Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió la mezcla resultante en DMF. Se añadieron [5-(4-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2,5 eq.) a la disolución que entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto del título purificado mediante cromatografía ultrarrápida.

25

Compuesto 268

Se preparó este compuesto mediante el método V usando cloruro de ciclobutanocarbonilo.

30

Compuesto 269

Se preparó este compuesto mediante el método B usando dimetil-piperidin-3-il-amina.

35

Compuesto 270

Se preparó este compuesto mediante el método B usando piperidin-3-ol.

Compuesto 271

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3,3-difluoro-pirrolidina.

5

Compuesto 272

Se preparó este compuesto mediante el método V usando cloruro de ciclopropanocarbonilo.

10 Compuesto 273

Se preparó este compuesto mediante el método B usando (1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-metil-amina.

Compuesto 274

15

Se preparó este compuesto mediante el método B usando amida del ácido piperidin-4-carboxílico.

Compuesto 275

20 Se preparó este compuesto mediante el método B usando amida del ácido piperidin-2-carboxílico.

Compuesto 276

Se preparó este compuesto mediante el método B usando piperidin-3-il-metanol.

25

Compuesto 277

Se preparó este compuesto mediante el método B usando piperazin-2-ona.

30 Compuesto 278

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-(azetidin-3-iloxi)-benzoniitrilo.

Compuesto 279

35

Se preparó este compuesto mediante el método J usando éster terc-butílico del ácido azetidin-3-il-carbámico.

Compuesto 280

40 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-trifluorometil-piperidina.

Compuesto 281

Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-metoxi-piperidina.

45

Compuesto 282

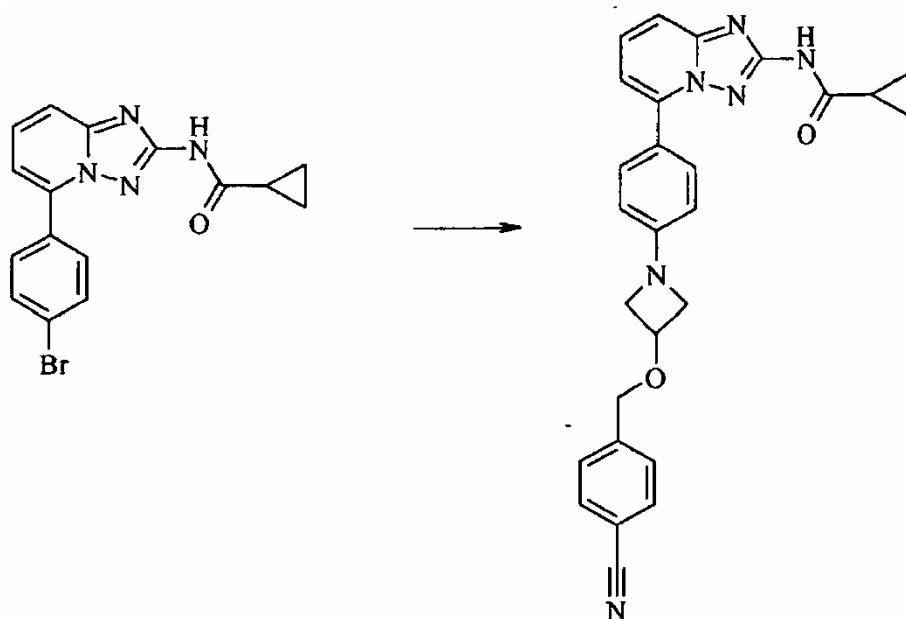
Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-etoxi-piperidina.

50 Compuesto 283

Se preparó este compuesto mediante el método J usando N-azetidin-3-il-N-metil-acetamida.

Compuesto 284

55



5 Se mezcló la [5-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en bruto (1,0 equiv.) preparada mediante el método A junto con 4-(azetidín-3-iloximetil)-benzonitrilo (1,2 equiv.) y terc-butóxido de potasio (2,0 equiv.) en 1,4-dioxano seco (1 ml). Se agitó la mezcla a 80°C bajo nitrógeno. Después de eso, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 equiv.) y BINAP (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano seco (1 ml) con una jeringa a la mezcla de reacción. Se agitó la reacción durante la noche. CL/EM mostró la presencia del producto deseado. Se filtró la mezcla y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa, para proporcionar el producto puro.

10 Compuesto 285

Se preparó este compuesto mediante el método B usando dietil-pirrolidin-3-il-amina.

Compuesto 286

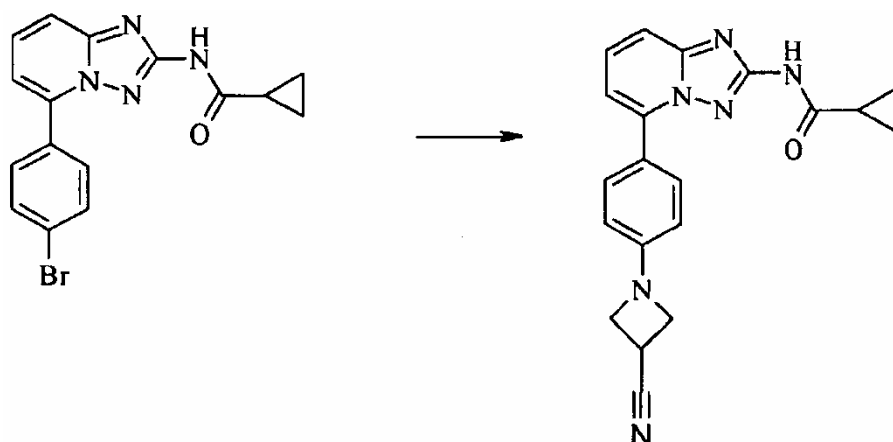
15

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-fenil-piperidin-4-ol.

Compuesto 287

20 Se preparó este compuesto mediante el método B usando N-azetidín-3-il-acetamida.

Compuesto 288



25

Se mezcló la [5-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en bruto (1,0 equiv.) preparada mediante el método A junto con azetidín-3-carbonitrilo (1,2 equiv.) y terc-butóxido de potasio (2,0 equiv.) en 1,4-dioxano seco (1 ml). Se agitó la mezcla a 80°C bajo nitrógeno. Después de eso, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 equiv.) y BINAP (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano seco (1 ml) con una jeringa a la mezcla de reacción. Se

## ES 2 485 913 T3

agitó la reacción durante la noche. CL/EM mostró la presencia del producto deseado. Se filtró la mezcla y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa, para proporcionar el producto puro.

Compuesto 289

5 Se preparó este compuesto mediante el método B usando dimetil-pirrolidin-3-il-amina.

Compuesto 290

10 Se preparó este compuesto mediante el método B usando piperidin-1-il-piperidin-3-il-metanona.

Compuesto 291

15 Se preparó este compuesto mediante el método J usando azetidín-3-il-dimetil-amina.

Compuesto 292

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-piridina.

20 Compuesto 293

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-metoxi-piperidina.

Compuesto 294

25 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-etoxi-piperidina.

Compuesto 295

30 Se preparó este compuesto mediante el método B usando dietilamida del ácido piperidin-3-carboxílico.

Compuesto 296

35 Se preparó este compuesto mediante el método B usando N-piperidin-3-il-acetamida.

Compuesto 297

Se preparó este compuesto mediante el método P usando 5-clorometil-piridin-2-carbonitrilo.

40 Compuesto 298

Se preparó este compuesto mediante el método J usando azetidín-3-ilmetil-dimetil-amina.

Compuesto 299

45 Se preparó este compuesto mediante el método J usando dimetilamida del ácido azetidín-3-carboxílico.

Compuesto 300

50 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 4-piperidin-4-il-morfolina.

Compuesto 301

55 Se preparó este compuesto mediante el método Q usando (4-hidroxifenil)-acetronitrilo.

Compuesto 302

Se preparó este compuesto mediante el método J usando isoxazol-3-ilamina.

60 Compuesto 303

Se preparó este compuesto mediante el método J usando azetidín-3-carbonitrilo.

Compuesto 304

65 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamina.

Compuesto 305

Se preparó este compuesto mediante el método J usando (S)-pirrolidin-3-ol.

5

Compuesto 306

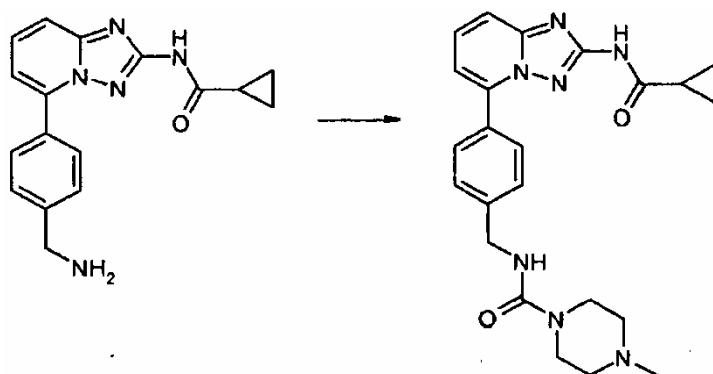
Se preparó este compuesto mediante el método J usando 2-amino-benzamida.

10 Compuesto 307

Se preparó este compuesto mediante el método usando (R)-pirrolidin-3-ol.

Compuesto 308

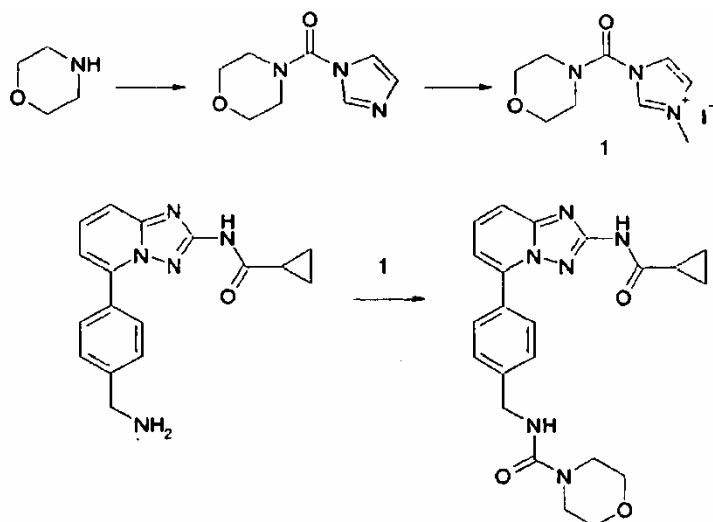
15



Se mezclaron juntos [5-(4-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 eq.), CDI (1,1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2,5 eq.) en DCM a 50°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió la mezcla resultante en DMF. Se añadió N-metil-pirazina a la mezcla obtenida. Se agitó la disolución a 50°C durante 18 h. Tras completarse la reacción se añadió agua y se extrajo la fase orgánica con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto del título purificado mediante cromatografía ultrarrápida.

20

25 Compuesto 309



Se mezclaron juntos morfolina (1 eq.), CDI (1,1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2,5 eq.) en THF a reflujo durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió la mezcla resultante en acetonitrilo. Se añadió yoduro de metilo a la disolución resultante. Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió la mezcla resultante en DMF. Se añadieron [5-(4-aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2,5 eq.) a la disolución que entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto del título purificado mediante cromatografía ultrarrápida.

30

35



## ES 2 485 913 T3

Compuesto 310

5 Se preparó este compuesto mediante el método J usando éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico.

Compuesto 311

Se preparó este compuesto mediante el método J usando piperazin-2-ona.

10 Compuesto 312

Se preparó este compuesto mediante el método J usando ciclopropilamina.

Compuesto 313

15 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3-hidroxi-piperidina.

Compuesto 314

20 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3,3-dimetilazetidina.

Compuesto 315

25 Se preparó este compuesto mediante el método J usando 3,4-difluoro-azetidina.

Compuesto 316

Se preparó este compuesto mediante el método U usando piridin-3-ilamina.

30 Compuesto 317

Se preparó este compuesto mediante el método U usando 3,3-difluoro-azetidina.

Compuesto 318

35 Se preparó este compuesto mediante el método U usando azetidina.

Compuesto 319

40 Se preparó este compuesto mediante el método U usando 4-trifluorometil-piperidina.

Compuesto 320

45 Se preparó este compuesto mediante el método U usando 4,5-dimetil-piperidina.

Compuesto 321

Se preparó este compuesto mediante el método U usando 3-metoxi-azetidina.

50 Compuesto 322

Se preparó este compuesto mediante el método U usando N-azetidin-3-il-acetamida.

Compuesto 323

55 Se preparó este compuesto mediante el método U usando N-piperidin-4-il-acetamida.

Compuesto 324

60 Se preparó este compuesto mediante el método U usando dimetilamida del ácido azetidin-3-carboxílico.

Compuesto 325

65 Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-(azetidin-3-iloximetil)-benzonitrilo.

Compuesto 326

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 4-azetidín-3-il-morfolina.

Compuesto 327

5

Se preparó este compuesto mediante el método B usando azetidín-3-il-dimetil-amina.

Compuesto 328

10 Se preparó este compuesto mediante el método B usando azetidín-3-carbonitrilo.

Compuesto 329

Se preparó este compuesto mediante el método B usando azetidín-3-ilmetil-dimetil-amina.

15

Compuesto 330

Se preparó este compuesto mediante el método B usando 3,3-dimetil-azetidina.

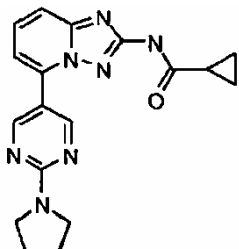
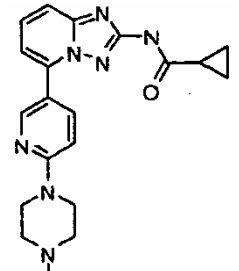
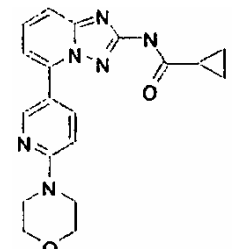
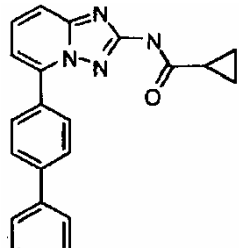
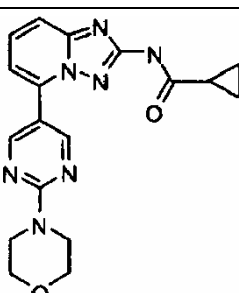
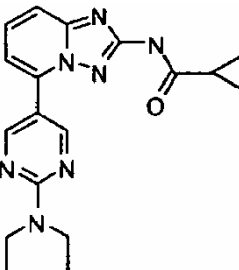
20 Compuesto 331

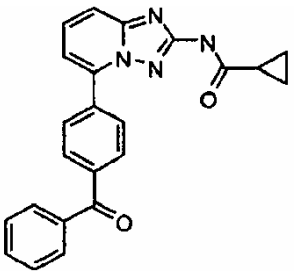
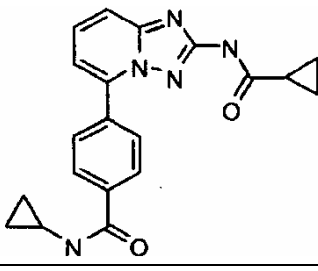
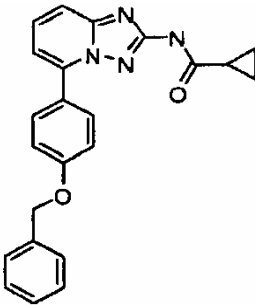
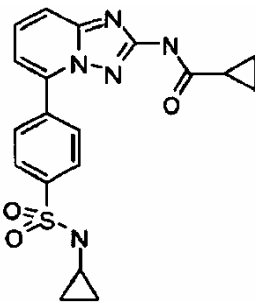
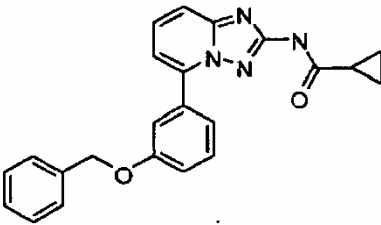
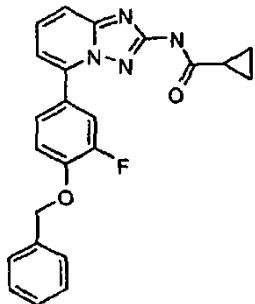
Se preparó este compuesto mediante el método B usando 1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina.

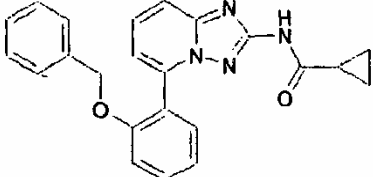
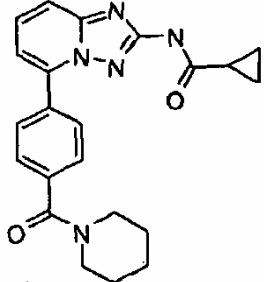
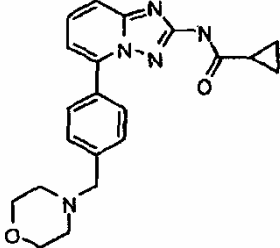
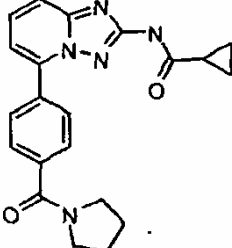
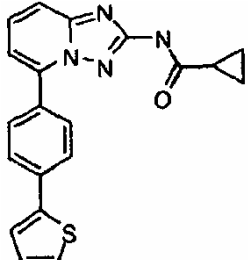
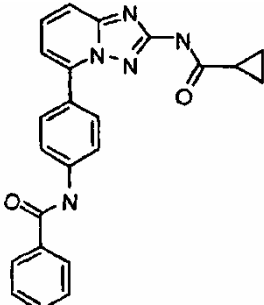
25 En la tabla I siguiente se indican los compuestos a modo de ejemplo que se han preparado o pueden prepararse según los métodos sintéticos descritos en el presente documento. En la tabla II se facilitan los datos de espectros de RMN de algunos compuestos representativos de la invención.

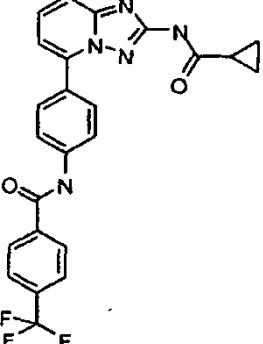
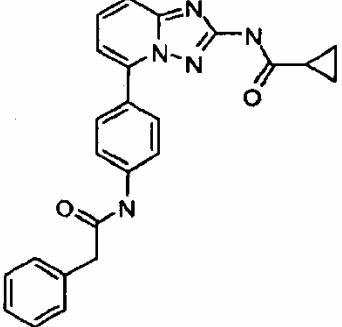
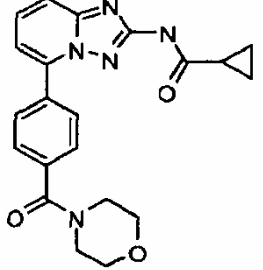
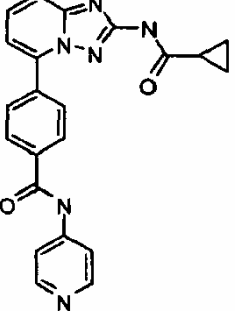
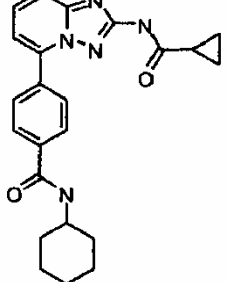
Tabla I

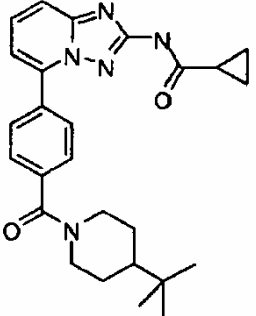
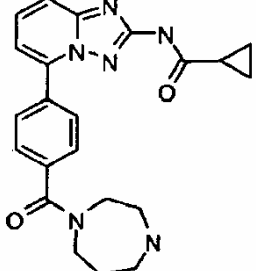
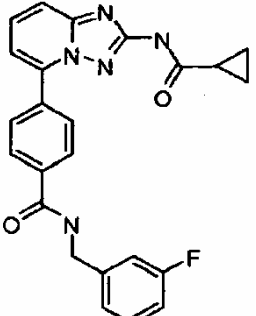
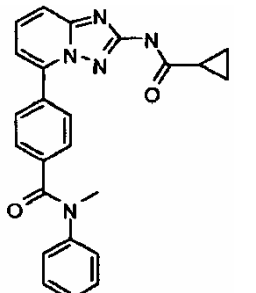
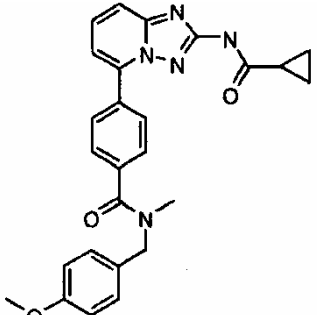
N.º de comp.	Estructuras	Nombre	PM	EM medida
1		N-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	376	N/D
2		N-(5-(3-(morfolinometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	377,45	378,20
3		N-(5-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	362,44	363,10

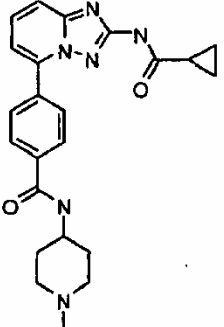
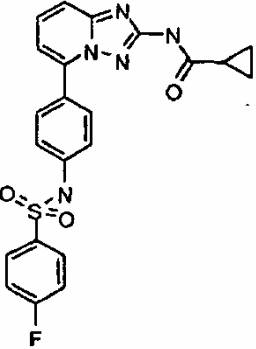
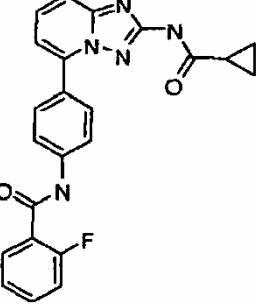
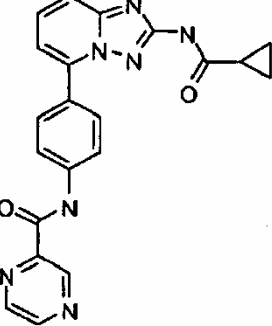
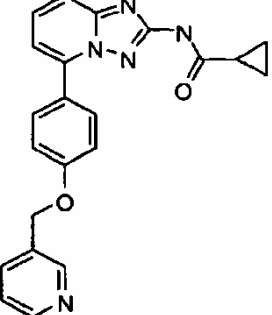
4		N-(5-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	349,40	350,10
5		N-(5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	377,45	378,20
6		N-(5-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	364,41	365,10
7		N-(5-(bifenil-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	354,41	355,10
8		N-(5-(2-morfolinopirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	365,40	366,10
9		N-(5-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	363,43	364,10

10		N-(5-(4-benzoylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	382,43	383,10
11		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-ciclopropilbenzamida	361,41	362,10
12		N-(5-(4-(benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	384,44	385,10
13		N-(5-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	397,46	398,10
14		N-(5-(3-(benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	384,44	385,20
15		N-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	402,43	403,10

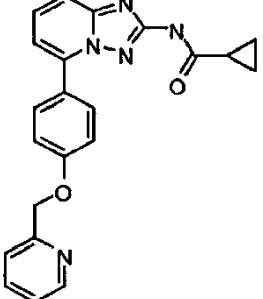
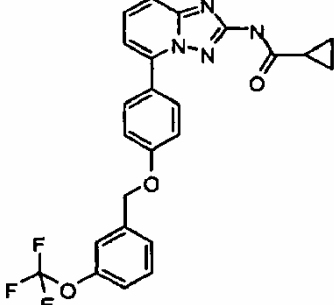
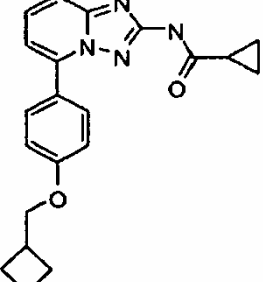
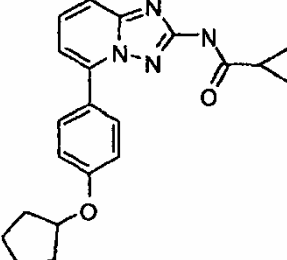
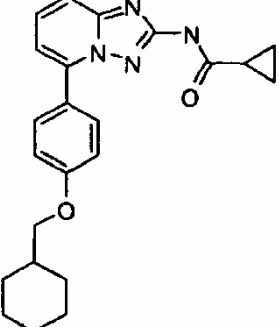
16		N-(5-(2-(benziloxy)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	384,44	385,20
17		N-(5-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	389,46	390,10
18		N-(5-(4-(morfolinometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	377,45	378,20
19		N-(5-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	375,43	376,20
20		N-(5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	360,44	361,00
21		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)benzamida	397,44	398,00

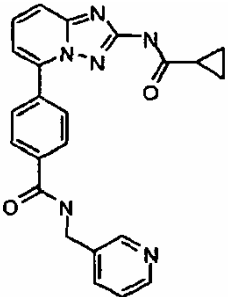
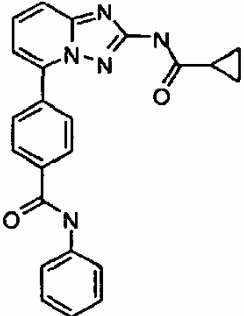
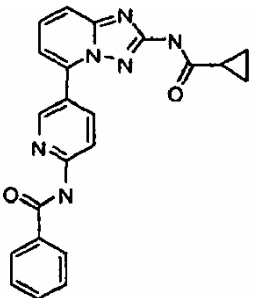
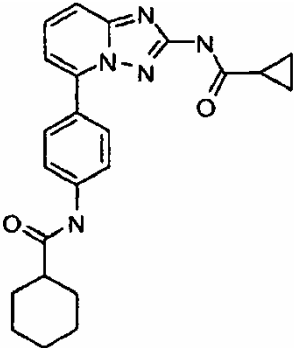
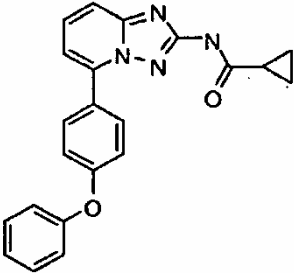
22		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida	465,44	465,90
23		N-(5-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	411,47	412,00
24		N-(5-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	391,43	392,00
25		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(piridin-4-il)benzamida	398,43	399,00
26		N-ciclohexil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida	403,49	404,00

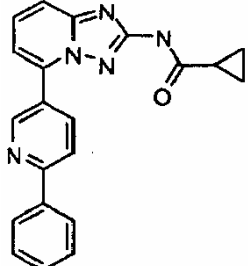
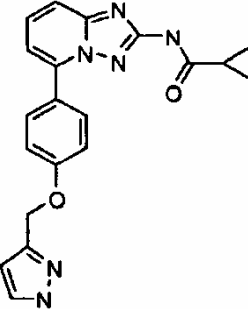
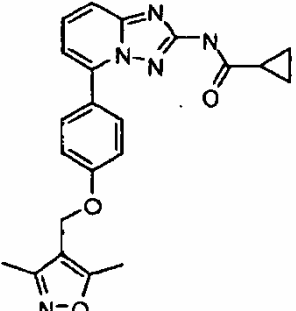
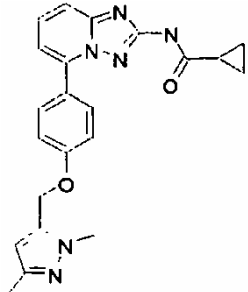
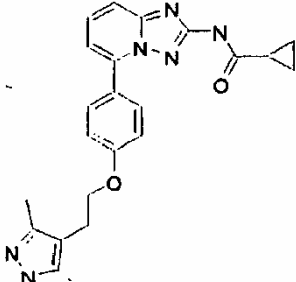
27		N-(5-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	445,57	446,00
28		N-(5-(4-(1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	404,48	405,00
29		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-fluorobencil)benzamida	429,46	430,00
30		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-metil-N-fenilbenzamida	411,47	412,00
31		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilbenzamida	455,52	456,00

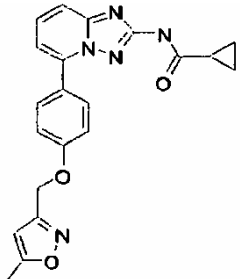
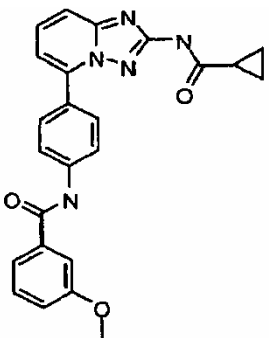
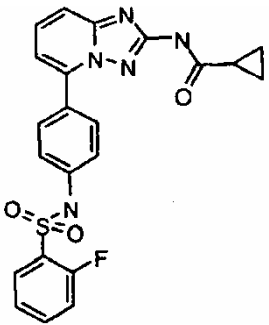
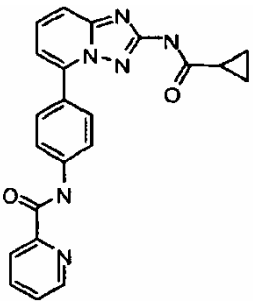
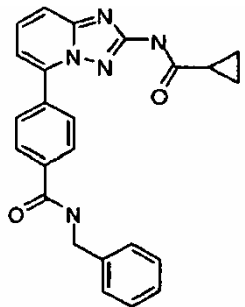
32		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida	418,50	419,0
33		N-(5-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	451,48	451,90
34		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-2-fluorobenzamida	415,43	416,00
35		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)pirazin-2-carboxamida	399,42	400,00
36		N-(5-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	385,43	408,0 (M <sup>+</sup> + Na)

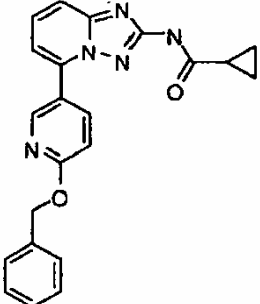
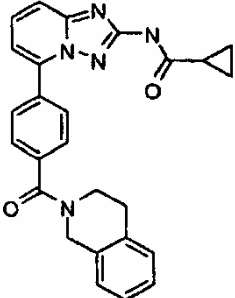
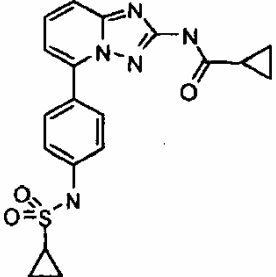
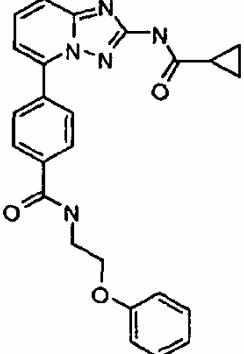
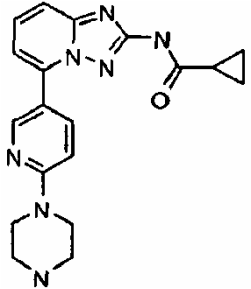


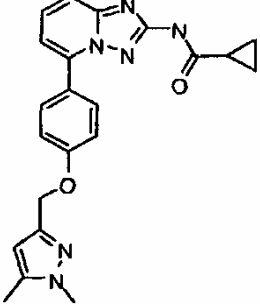
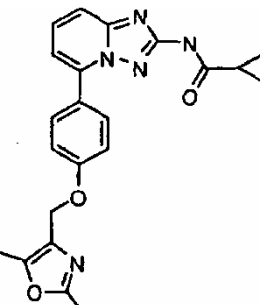
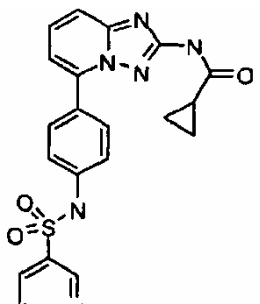
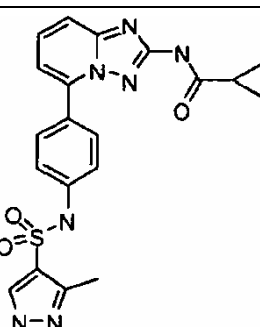
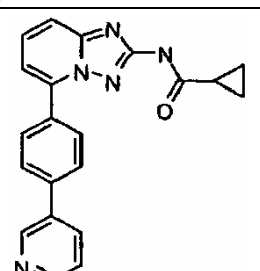
37		N-(5-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	385,43	408,0 (M <sup>+</sup> + Na)
38		N-(5-(4-(3-(trifluorometoxi)benziloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	468,44	469,00
39		N-(5-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	362,44	363,00
40		N-(5-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	362,44	363,10
41		N-(5-(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	390,49	391,00

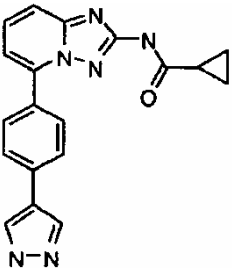
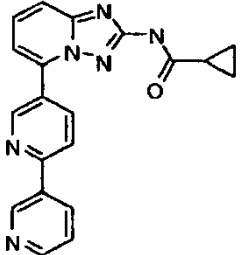
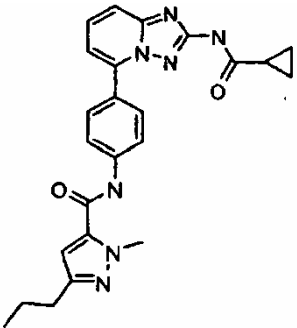
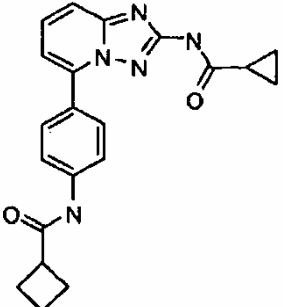
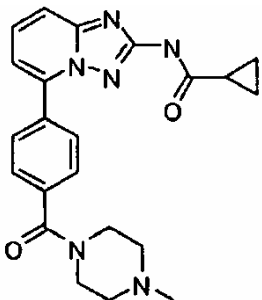
42		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida	412,45	435,0 (M <sup>+</sup> + Na)
43		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-fenilbenzamida	397,44	398,00
44		N-(5-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)benzamida	398,43	399,00
45		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclohexanocarboxamida	403,49	404,10
46		N-(5-(4-fenoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	370,41	371,00

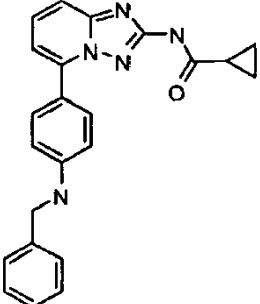
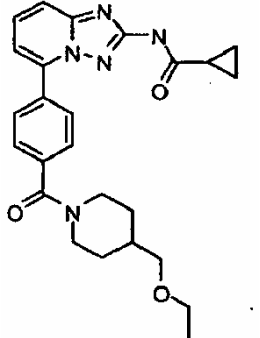
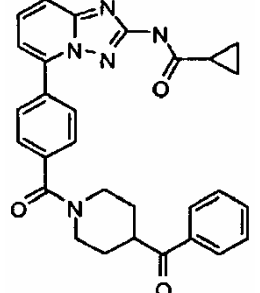
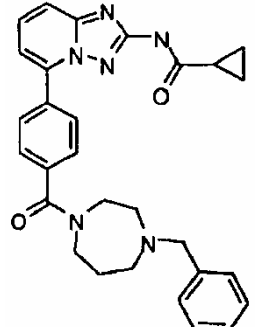
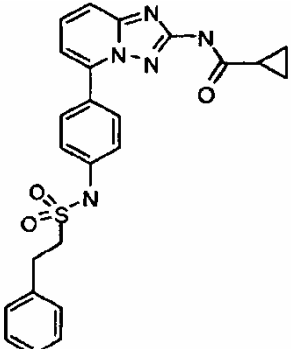
47		N-(5-(6-fenilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	355,40	356,00
48		N-(5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)milmetil-1H-pirazol-3-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	388,43	389,00
49		N-(5-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	403,44	404,00
50		N-(5-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metildimetil-1H-pirazol-5-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	402,46	403,00
51		N-(5-(4-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etildimetil-1H-pirazol-4-il)etoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	416,49	417,10

52		N-(5-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	389,42	390,00
53		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida	427,47	428,00
54		N-(5-(4-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	451,48	452,00
55		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)picolinamida	398,43	399,00
56		N-bencil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida	411,47	412,10

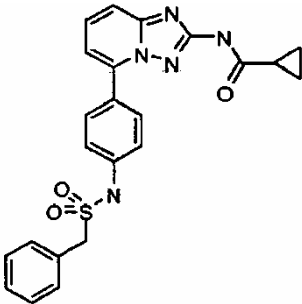
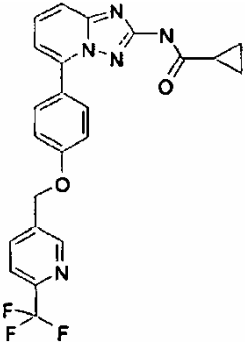
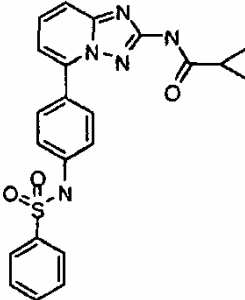
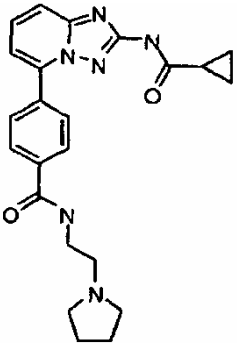
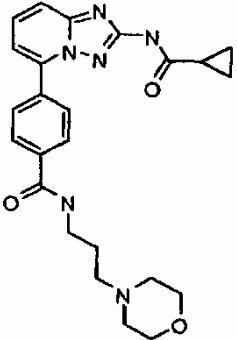
57		N-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	385,43	386,00
58		N-(5-(4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	437,51	438,00
59		N-(5-(4-(ciclopropanosulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	397,46	398,00
60		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-fenoxietil)benzamida	441,49	442,00
61		N-(5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	363,43	364,00

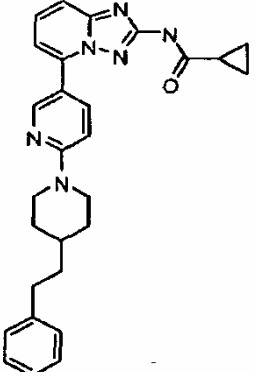
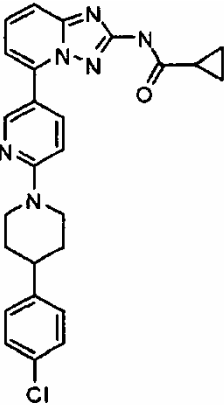
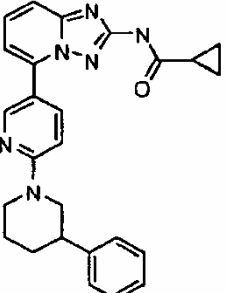
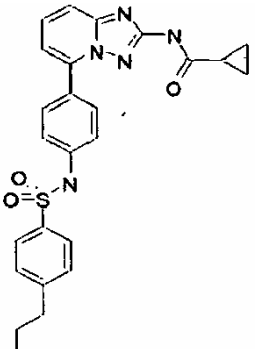
62		N-(5-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metildimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	402,46	403,10
63		N-(5-(4-((2,5-dimetiloxazol-4-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	403,44	404,00
64		N-(5-(4-(piridin-3-sulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	434,48	435,00
65		N-(5-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	451,51	452,00
66		N-(5-(4-(piridin-3-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	355,40	378,0 (M <sup>+</sup> + Na)

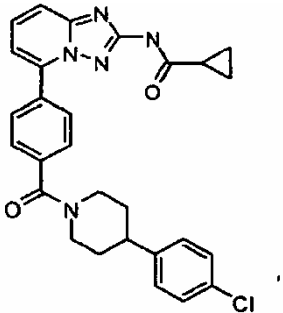
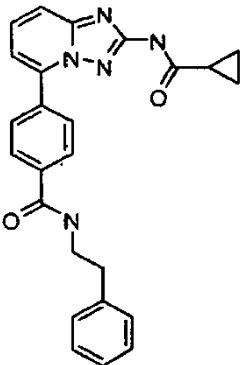
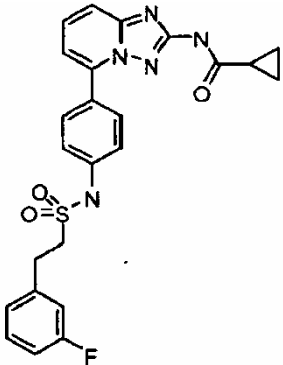
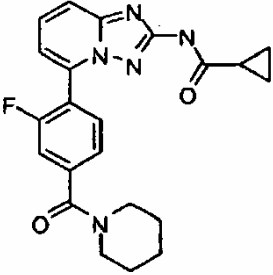
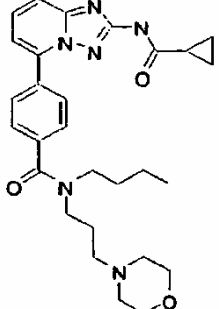
67		N-(5-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	344,38	345,00
68		N-(5-(2,3'-bipiridin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	356,39	357,00
69		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida	443,51	444,00
70		N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclobutanocarboxamida	375,43	376,00
71		N-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	404,48	405,00

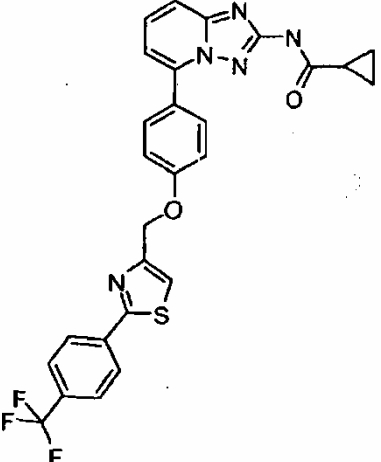
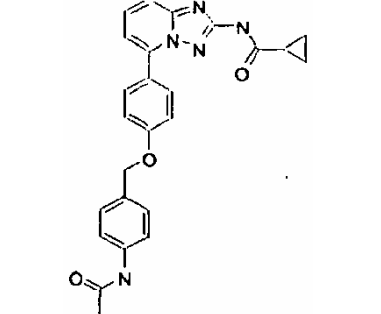
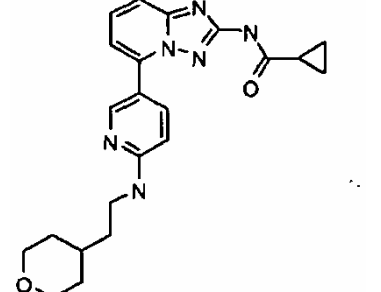
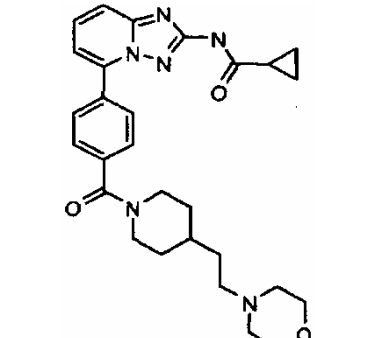
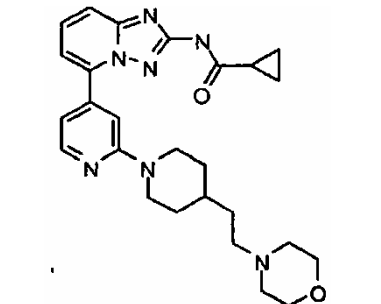
72		N-(5-(4-(benzilamino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	383,46	384,00
73		N-(5-(4-(4-(etoximetil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	447,54	448,10
74		N-(5-(4-(4-benzoilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	493,57	494,10
75		N-(5-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	494,60	495,10
76		N-(5-(4-(2-feniletilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	461,55	462,10



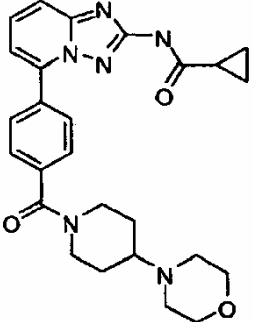
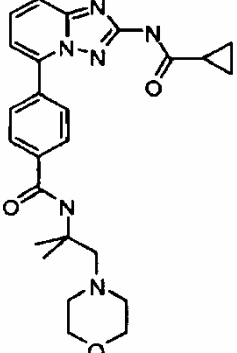
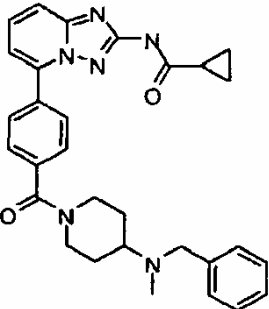
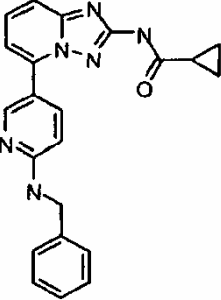
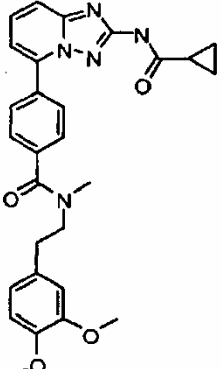
77		N-(5-(4-(fenilmetilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	447,52	448,10
78		N-(5-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	453,43	454,00
79		N-(5-(4-(fenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	433,49	434,00
80		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	418,50	419,10
81		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-morfolinopropil)benzamida	448,53	449,20

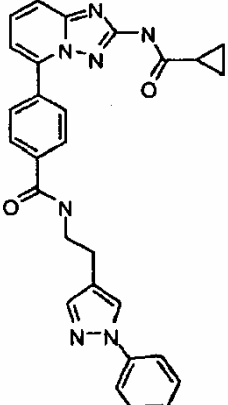
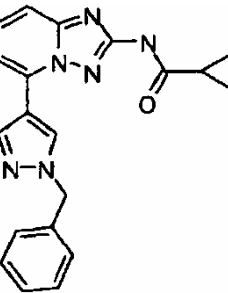
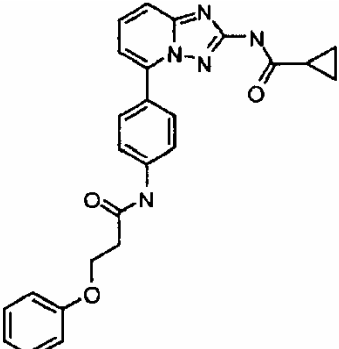
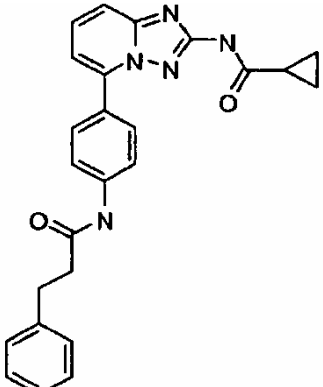
82		N-(5-(6-(4-fenetilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	466,59	467,20
83		N-(5-(6-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	472,98	473,10
84		N-(5-(6-(3-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	438,54	439,10
85		N-(5-(4-(4-propilfenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	475,57	476,00

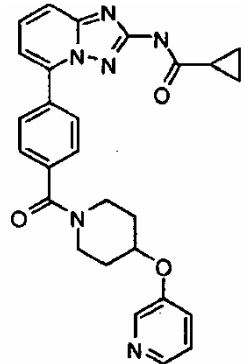
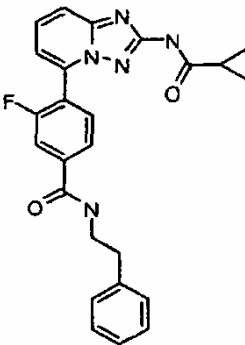
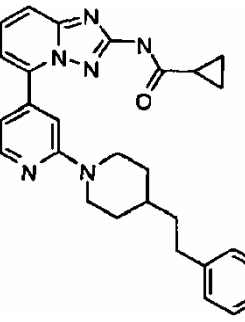
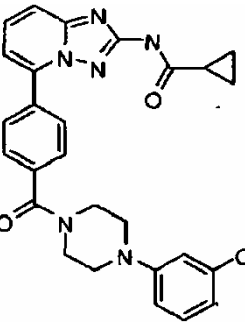
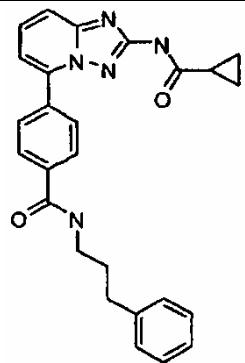
86		N-(5-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	500,00	500,10
87		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-fenetilbenzamida	425,49	426,10
88		N-(5-(4-(2-(3-fluorofenil)etilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	479,54	480,00
89		N-(5-(2-fluoro-4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	407,45	408,10
90		N-butil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-morfolinopropil)benzamida	504,64	505,20

91		N-(5-(4-((2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	535,55	536,10
92		N-(5-(4-(4-acetamidobenciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	441,49	442,00
93		N-(5-(6-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	406,49	407,10
94		N-(5-(4-(4-(2-morfolinoetil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	502,62	525,20
95		N-(5-(2-(4-(2-morfolinoetil)piperidin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	475,60	476,20

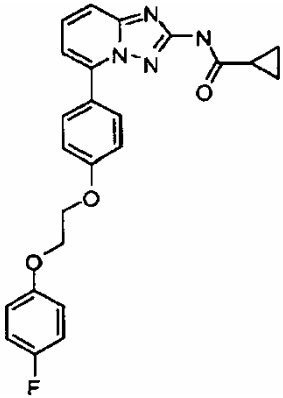
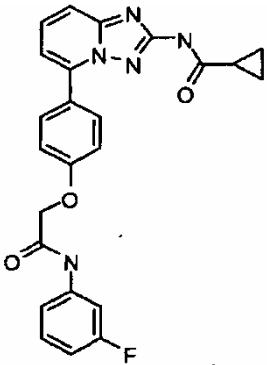
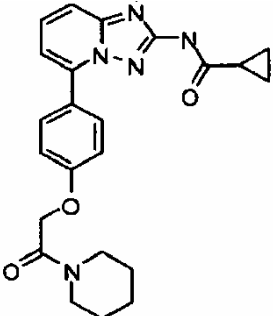
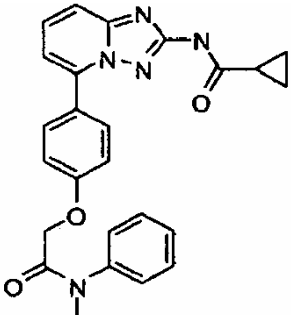
96		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-metil-N-fenetilbenzamida	439,52	440,10
97		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)benzamida	493,49	494,10
98		N-(5-(4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil-1H-pirazol-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	388,43	389,10
99		N-(5-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	376,38	377,00
100		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-fluoro-N-(2-fenoxietil)benzamida	459,48	460,10

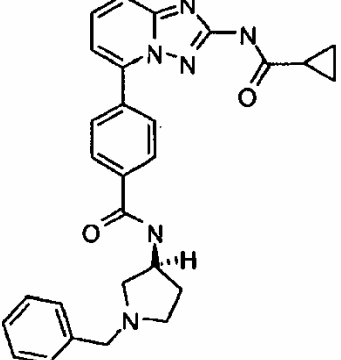
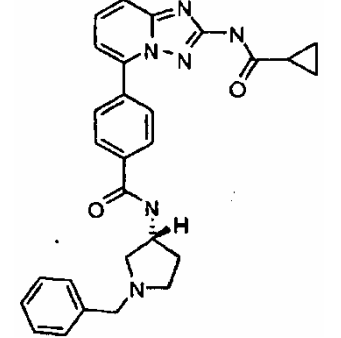
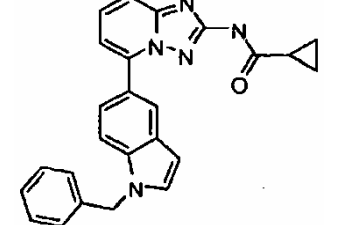
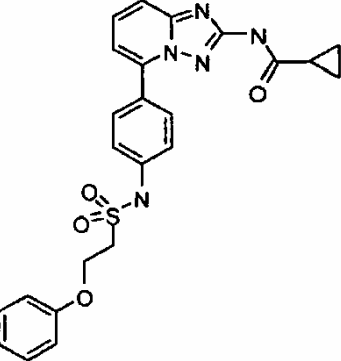
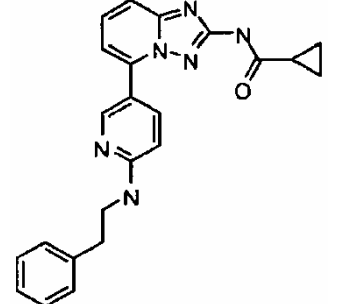
101		N-(5-(4-(4-morfolinopiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	474,57	497,2 (M+23)
102		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)benzamida	462,56	463,20
103		N-(5-(4-(4-(bencil(metil)amino)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	508,63	531,2 (M+23)
104		N-(5-(6-(bencilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	384,44	385,00
105		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metilbenzamida	499,57	500,20

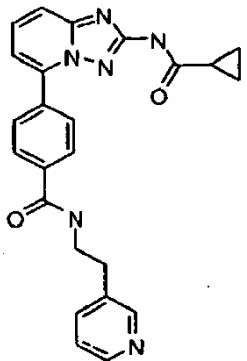
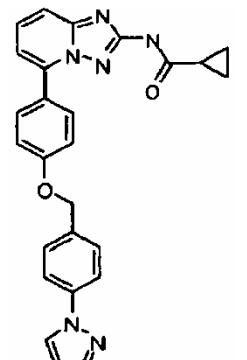
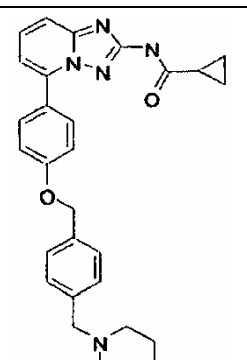
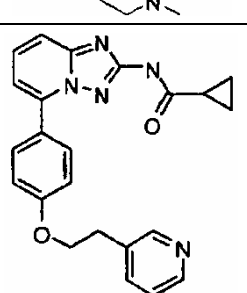
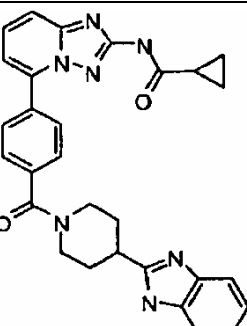
106		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil)benzamida	491,56	514,1 (M+23)
107		N-(5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	358,41	359,00
108		N-(5-(4-(3-fenoxipropanamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	441,49	442,00
109		N-(5-(4-(3-fenilpropanamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	425,49	426,10

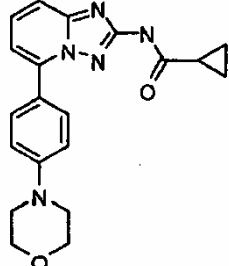
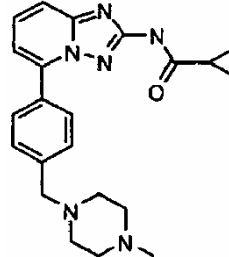
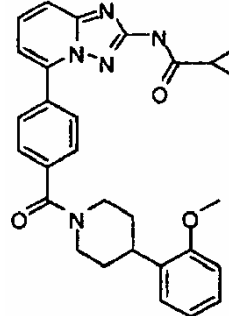
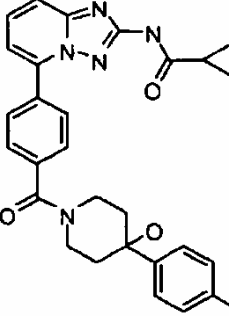
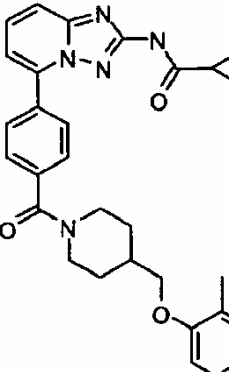
110		<p>N-(5-(4-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida</p>	482,55	505,1 (M + 23)
111		<p>4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-fluoro-N-fenetilbenzamida</p>	443,48	444,00
112		<p>N-(5-(2-(4-fenetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida</p>	466,59	467,10
113		<p>N-(5-(4-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida</p>	500,99	501,00
114		<p>4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-fenilpropil)benzamida</p>	439,52	440,10



115		N-(5-(4-(2-(4-fluorofenoxi)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	432,46	433,00
116		N-(5-(4-(2-(3-fluorofenilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	445,46	446,00
117		N-(5-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	419,49	442 (M + 23)
118		N-(5-(4-(2-(metil(fenil)amino)-2-oxoetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	441,49	442,00

119		(S)-N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida	480,57	481,20
120		(R)-N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida	480,57	481,10
121		N-(5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	407,48	408,00
122		N-(5-(4-(2-fenoxietilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	477,55	478,00
123		N-(5-(6-(fenetilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	398,47	399,10

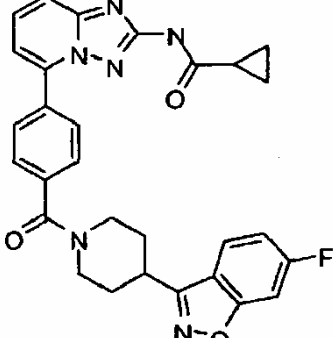
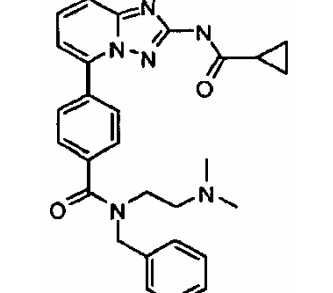
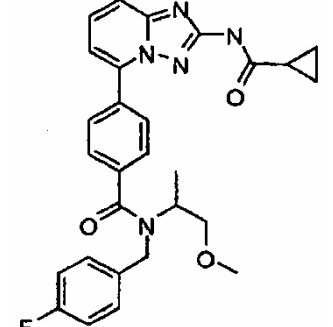
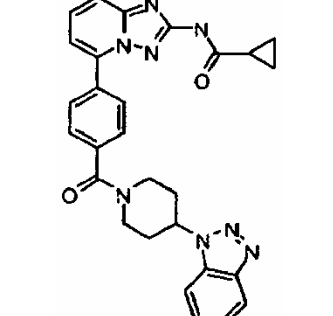
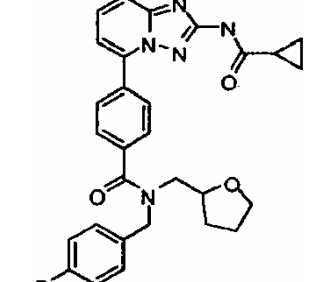
124		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)benzamida	425,49	427,0
125		N-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	450,50	451,0
126		N-(5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	496,61	497,1
127		N-(5-(4-(2-(piridin-3-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	399,45	400,0
128		N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	505,58	506,1

129		N-(5-(4-morfolinofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	363,42	364,0
130		N-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	390,49	391,1
131		N-(5-(4-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	495,59	496,1
132		N-(5-(4-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	516,00	516,1
133		N-(5-(4-(4-(o-toliloximetil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	509,61	510,1

134		N-(5-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	417,52	418,1
135		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-isopropil-N-(4-(piperidin-1-il)encil)benzamida	536,68	539,2 (M <sup>+</sup> + Na)
136		4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-propil-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)benzamida	447,54	448,1
137		N-(5-(4-(4-fluoropiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	407,45	408,1
138		N-(5-(4-(4-(1H-indol-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	504,60	505,1

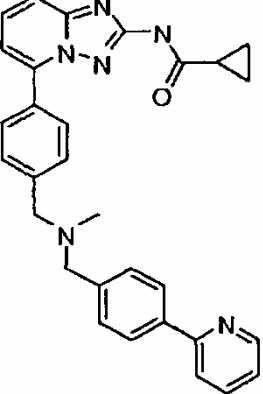
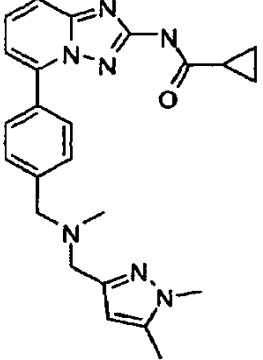
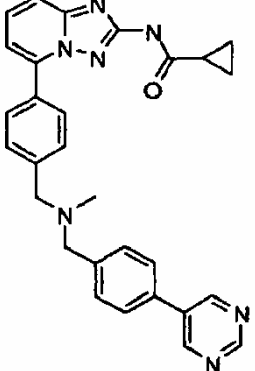
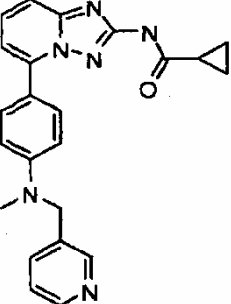
139		N-(5-(4-(piperidin-1-ylmetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	375,48	376,1
140		1-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)encil)piperidin-4-carboxamida	418,5	419,1
141		N-(5-(4-((4-acetoilpiperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	418,5	419,1
142		N-(5-(4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	453,55	454,1
143		N-(5-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	454,54	477,1 (M <sup>+</sup> + Na)

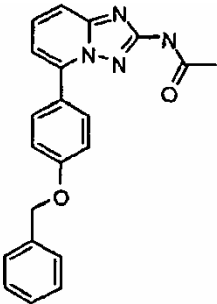
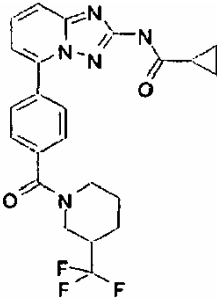
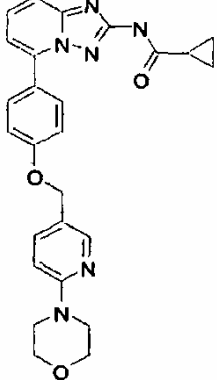
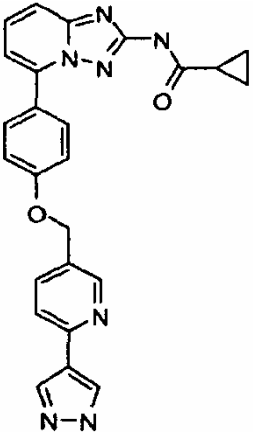
144		N-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	403,49	404,1
145		N-(5-(4-(3-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	403,57	404,1
146		N-(5-(4-(4-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	403,49	404,1
147		N-(5-(4-(4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	493,61	494,1
148		N-(5-(4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	457,46	458,0

<p>149</p>		<p>N-(5-(4-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida</p>	<p>524,56</p>	<p>525,1</p>
<p>150</p>		<p>N-bencil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida</p>	<p>482,59</p>	<p>483,1</p>
<p>151</p>		<p>4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida</p>	<p>501,57</p>	<p>502,1</p>
<p>152</p>		<p>N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida</p>	<p>506,57</p>	<p>507,1</p>
<p>153</p>		<p>4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)benzamida</p>	<p>513,58</p>	<p>514,1</p>

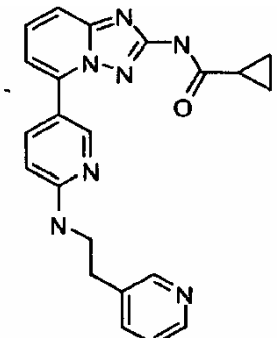
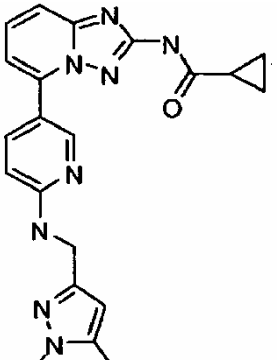
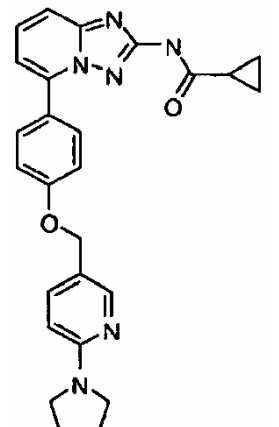
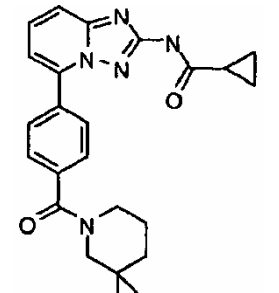


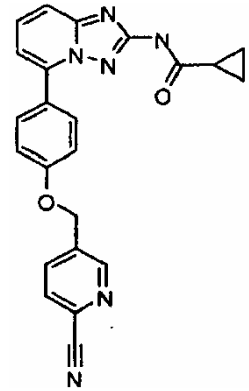
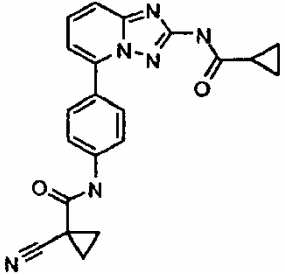
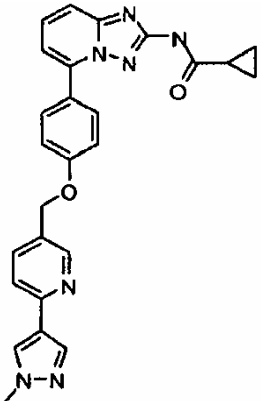
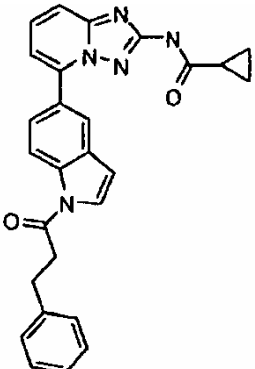
154		N-(5-(4-(imino(4-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil)piperidin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	496,6	497,1
155		N-(5-(4-((metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	426,52	427,1
156		N-(5-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	49,59	496,1
157		N-(5-(4-(bencil(metil)amino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	397,48	398,1
158		N-(5-(4-((1H-tetrazol-5-il)metil)1H-tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	376,38	377,1

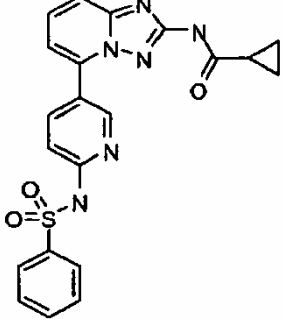
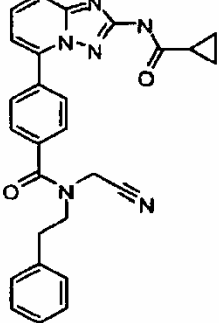
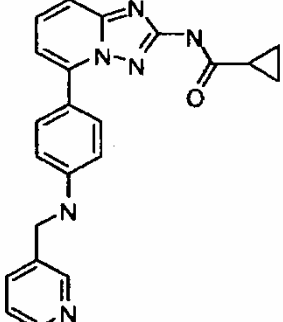
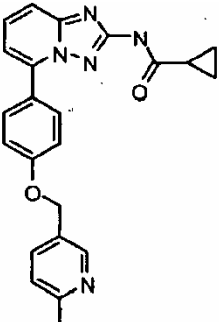
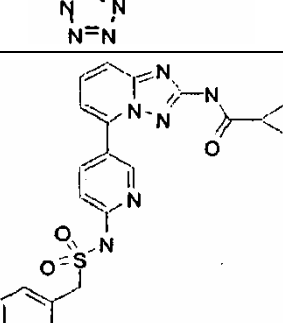
159		N-(5-(4-((metil(4-(piridin-2-il)bencil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	488,59	511,1 (M <sup>+</sup> +Na)
160		N-(5-(4-(((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)(metil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	429,53	430,1
161		N-(5-(4-((metil(4-(pirimidin-5-il)bencil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	489,54	490,1
162		N-(5-(4-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	398,47	399,1

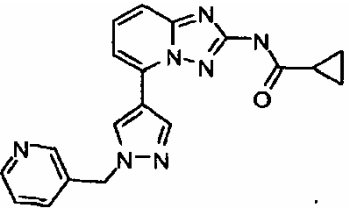
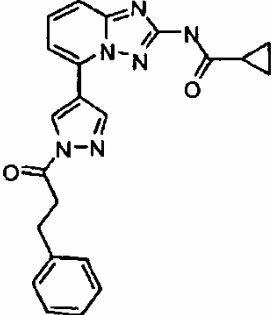
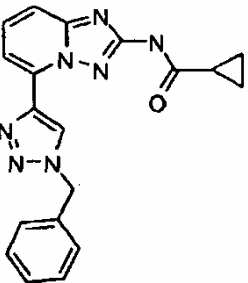
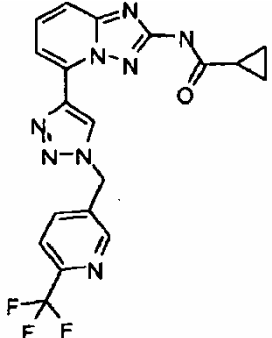
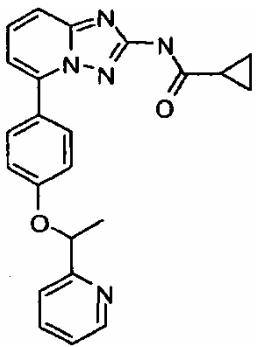
163		N-(5-(4-(benziloxy)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida	358,40	359,0
164		N-(5-(4-(3-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	457,46	458,0
165		N-(5-(4-((6-morfolinopiridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	470,53	471,1
166		N-(5-(4-((6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	451,49	452,0

167		N-(5-(4-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	483,58	484,1
168		N-(5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	425,44	426,1
169		N-(5-(4-(3-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	465,56	466,1
170		N-(5-(6-(piridin-3-ilmetilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	385,43	386,1
171		N-(5-(6-(piridin-2-ilmetilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	385,43	386,1

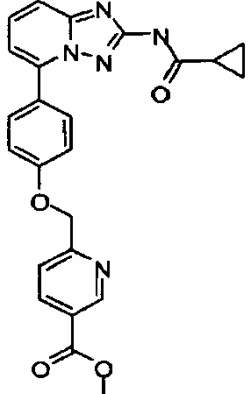
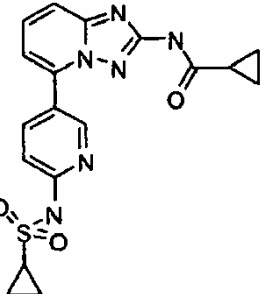
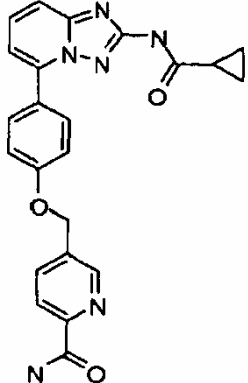
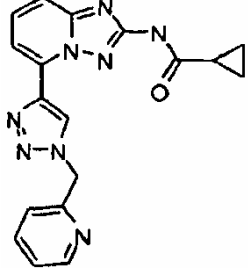
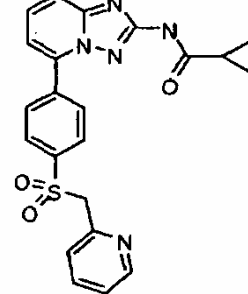
172		N-(5-(6-(2-(piridin-3-il)etilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	399,46	400,1
173		N-(5-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	402,46	403,1
174		N-(5-(4-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	454,53	455,1
175		N-(5-(4-(3,3-dimetilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	417,52	418,1

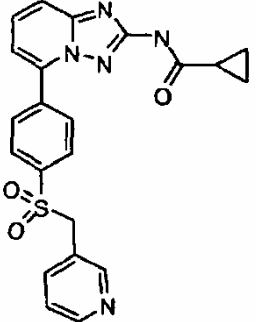
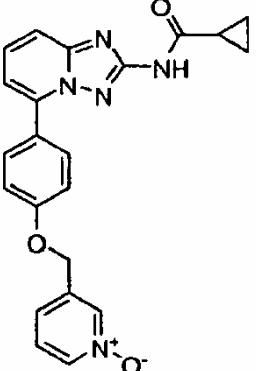
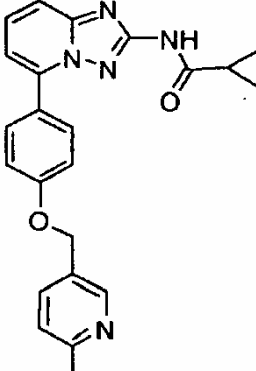
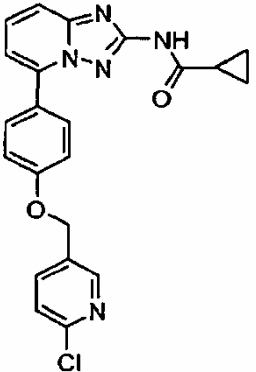
176		N-(5-(4-((6-cianopiridin-3-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	410,44	411,0
177		1-ciano-N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	386,42	387,1
178		N-(5-(4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metilmetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoksi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	465,52	466,0
179		N-(5-(1-(3-fenilpropanoil)-1H-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	449,52	450,0

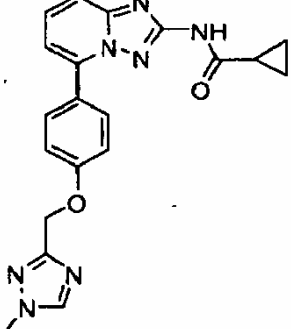
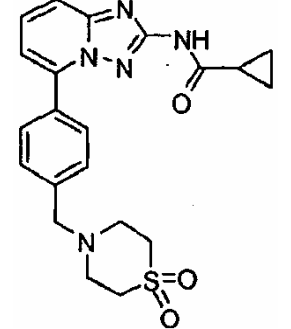
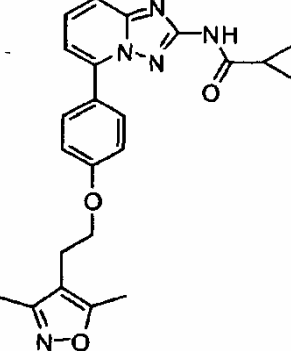
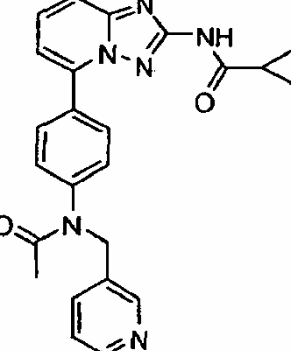
180		N-(5-(6-(fenilsulfonamido)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	434,48	435,0
181		N-(cianometil)-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-fenetilbenzamida	464,63	465,0
182		N-(5-(4-(piridin-3-ilmetilamino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	384,44	385,0
183		N-(5-(4-((6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metil1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	453,47	454,0
184		N-(5-(6-(fenilmetilsulfonamido)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	448,51	449,0

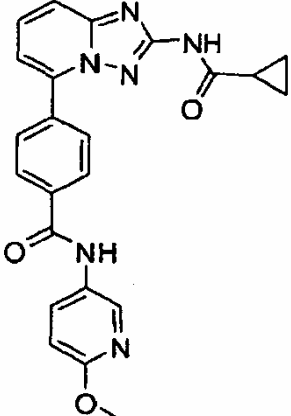
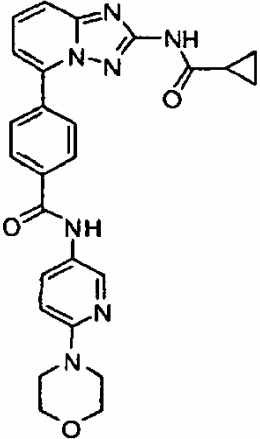
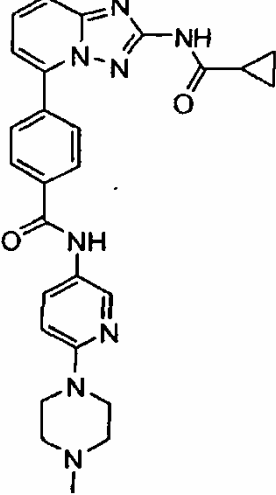
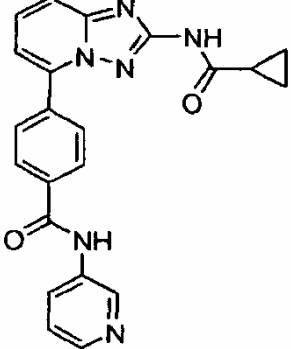
185		N-(5-(1-(3-metil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	359,39	360,0
186		N-(5-(1-(3-fenilpropanoil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	400,44	401,0
187		N-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	359,39	360,0
188		N-(5-(1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	428,38	451,0 (M <sup>+</sup> + Na)
189		N-(5-(4-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	399,45	422,0 (M <sup>+</sup> + Na)

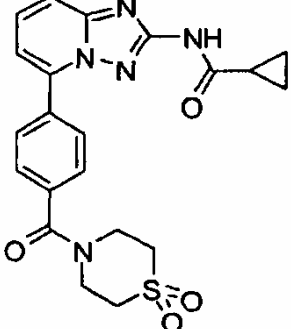
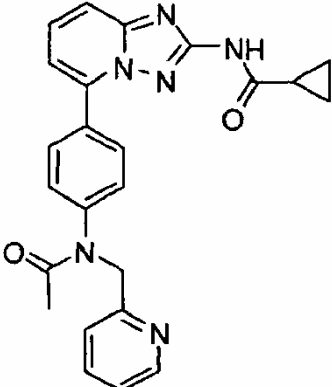
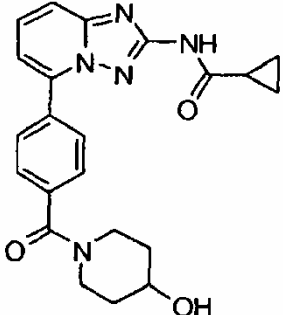
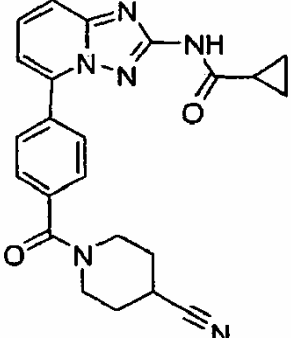


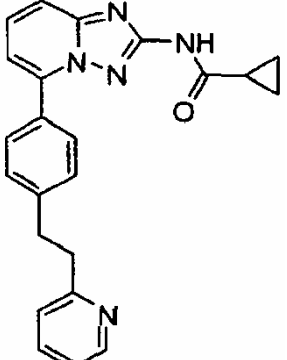
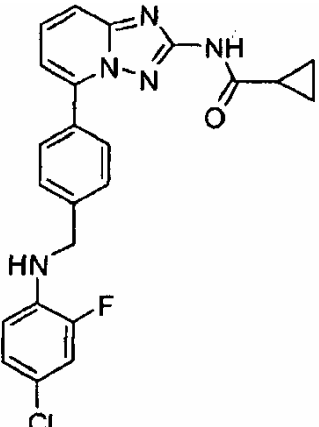
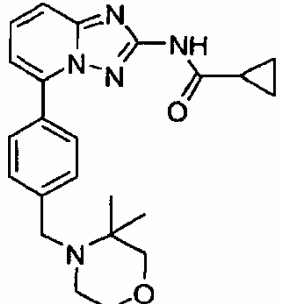
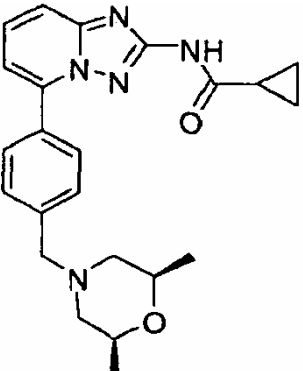
190		6-((4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenoxi)metil)nicotinato de metilo	443,47	444,0
191		N-(5-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	398,46	399,0
192		5-((4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenilciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenoxi)metil)picolinamida	428,45	429,1
193		N-(5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	360,38	360,0
194		N-(5-(4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	433,48	434,1

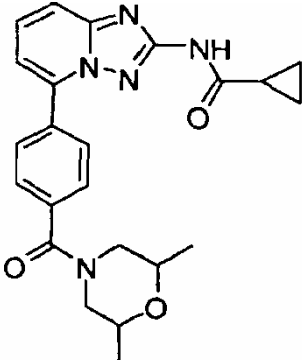
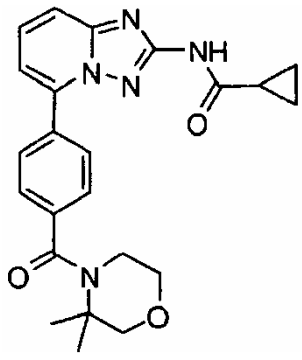
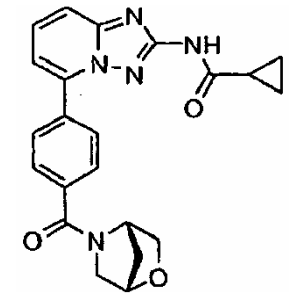
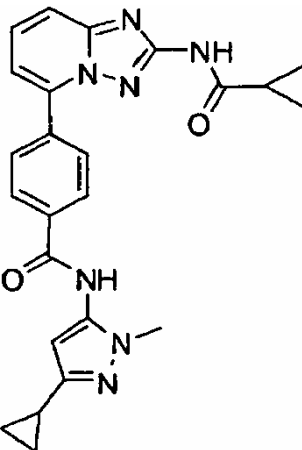
195		N-(5-(4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	433,48	434,1
196		{5-[4-(1-hidroxi-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	401,43	402,0
197		{5-[4-(6-metil-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	399,45	400,1
198		{5-[4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	419,87	420,0

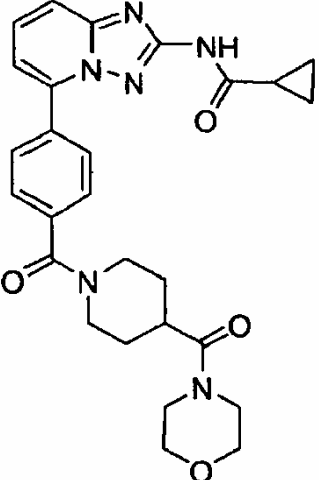
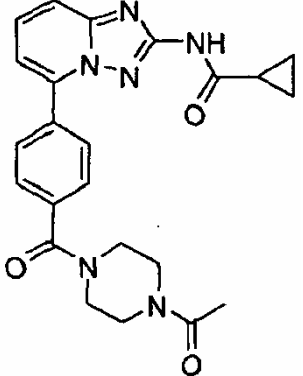
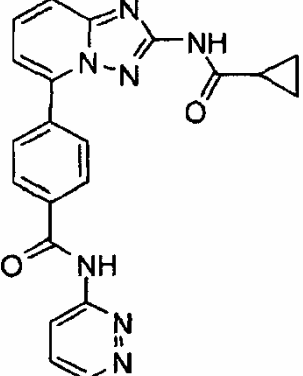
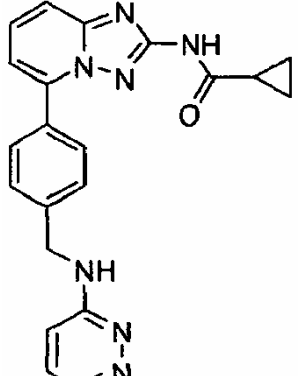
199		{5-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	389,42	390,1
200		(5-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	425,51	426
201		(5-[4-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	417,47	418,1
202		{5-[4-(acetil-piridin-3-ilmetil-amino)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	426,48	427,1

203		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-benzamida	428,45	429,0
204		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-benzamida	483,53	484,1
205		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-benzamida	496,57	497,1
206		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-piridin-3-il-benzamida	398,43	399,1

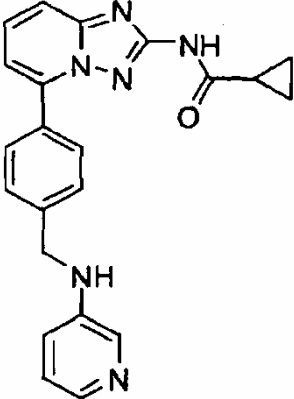
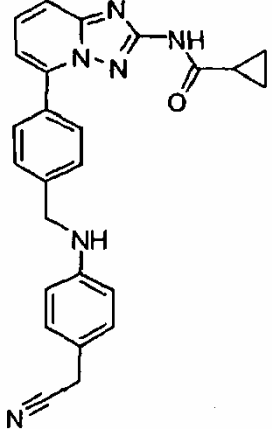
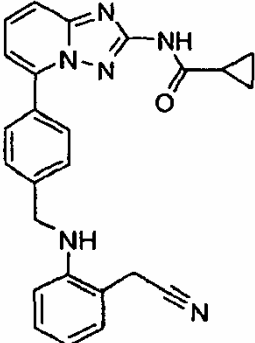
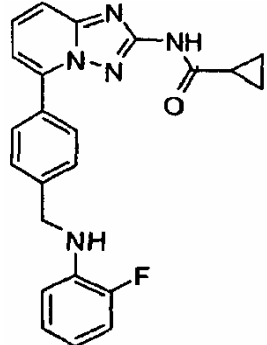
207		{5-[4(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	439,49	440,0
208		{5-[4-(acetil-piridin-2-ilmetil-amino)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	426,48	427,1
209		{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,46	406,1
210		{5-[4-(4-ciano-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	414,47	415,1

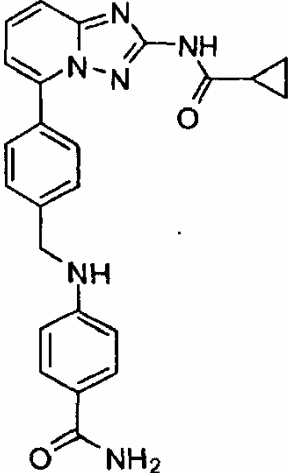
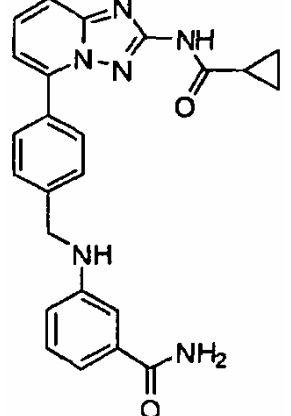
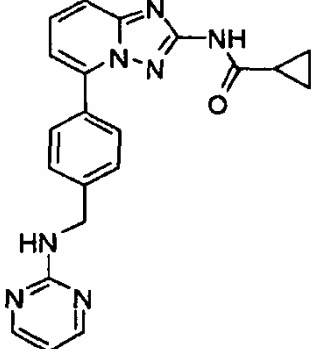
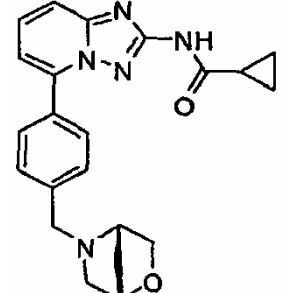
211		{5-[4-(2-piridin-2-il-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	383,45	384,1
212		[5-{4-[(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	435,89	436
213		{5-[4-(3,3-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,50	406,1
214		{5-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,50	406,1

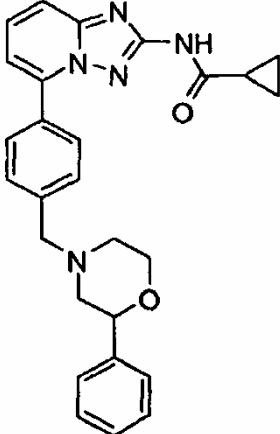
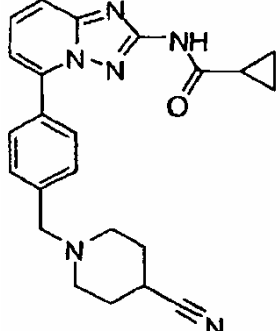
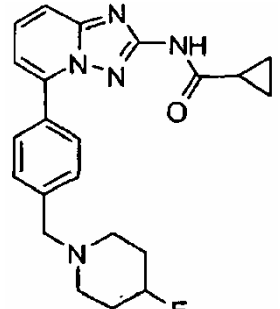
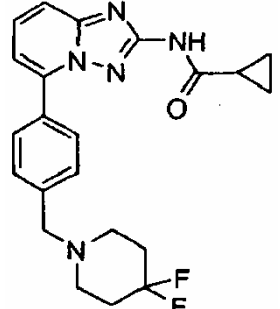
215		{5-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	419,48	420,1
216		{5-[4-(3,3-dimetil-morfolin-4-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	419,48	420,1
217		{5-[4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	403,44	404,1
218		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	441,49	442,1

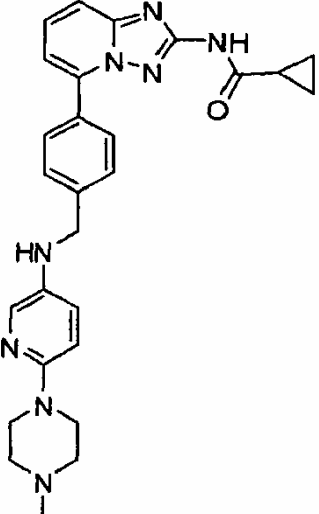
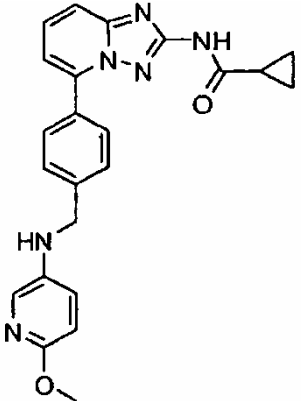
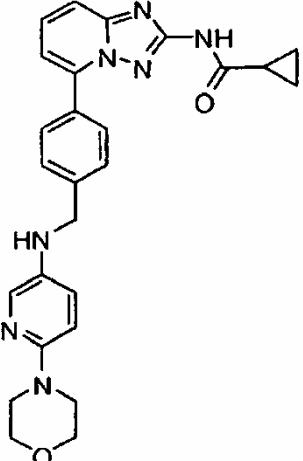
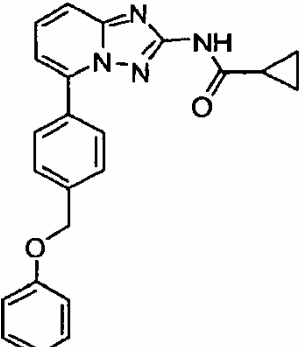
219		(5-{4-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperidin-1-carbonil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	502,57	503,1
220		{5-[4-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	432,48	433,1
221		4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-piridazin-3-il-benzamida	399,41	400,0
222		{5-[4-(piridazin-3-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	385,43	387

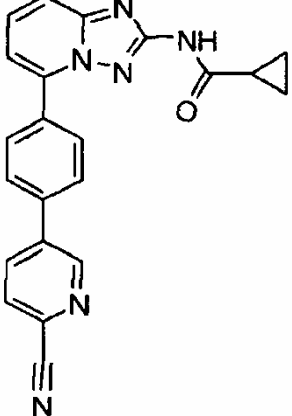
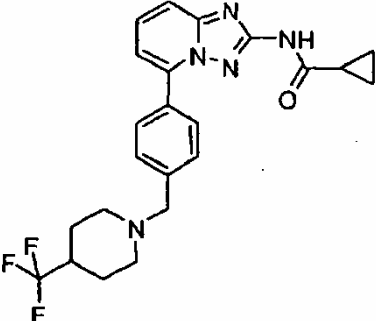
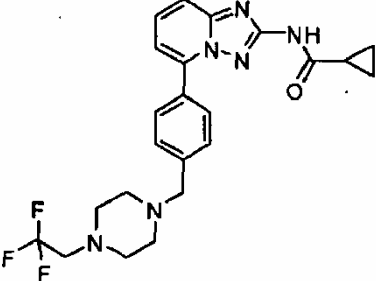
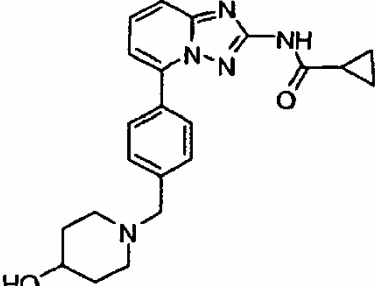
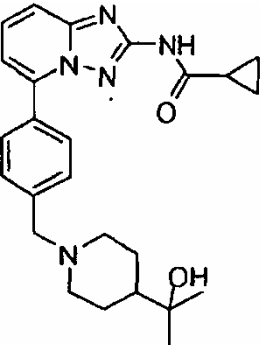


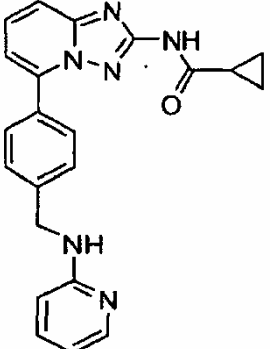
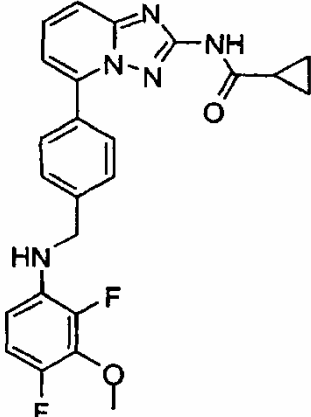
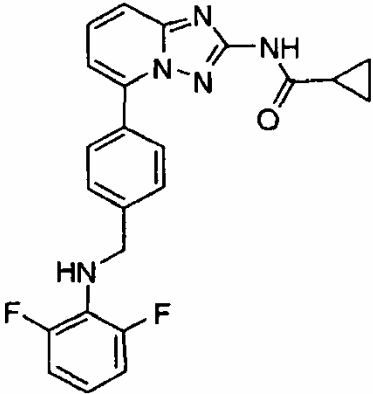
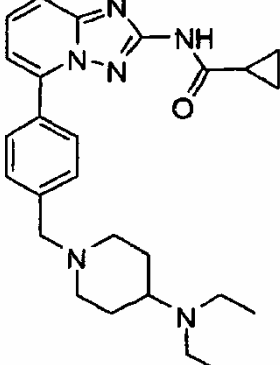
223		<p>{5-[4-(piridin-3-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	384,44	385,1
224		<p>(5-{4-[(4-cianometil-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	422,49	423,1
225		<p>(5-{4-[(2-cianometil-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	422,49	423,1
226		<p>(5-{4-[(2-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	401,44	402,1

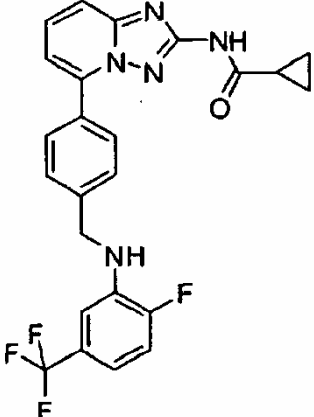
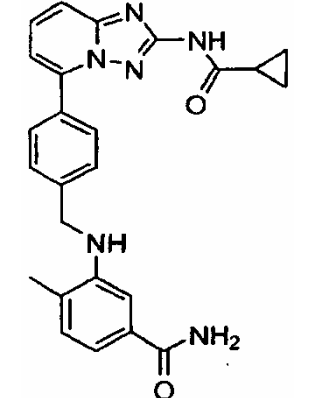
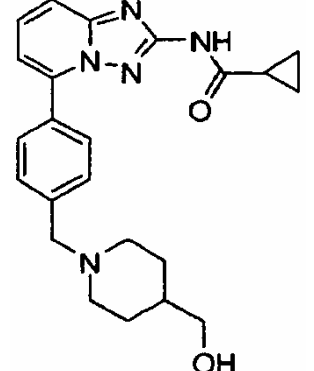
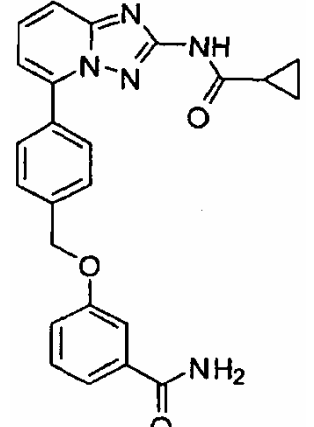
227		4-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino]-benzamida	426,48	428
228		3-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino]-benzamida	426,48	427,1
229		{5-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	385,43	386,1
230		(5-[4-[(1S,4S)-1-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	389,46	390,1

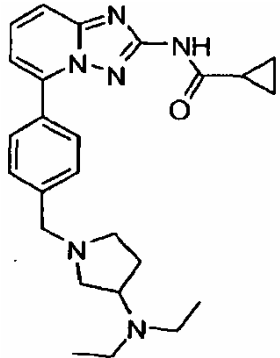
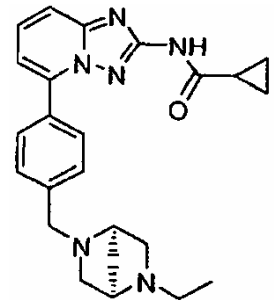
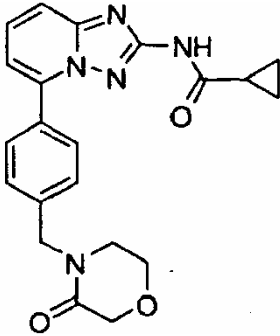
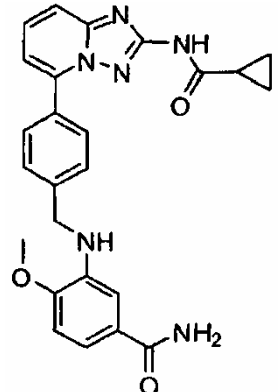
231		{5-[4-(2-fenil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	453,55	454,1
232		{5-[4-(4-ciano-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	400,49	401,1
233		{5-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	393,47	394,1
234		{5-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	411,46	412,1

235		[5-(4-{{6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino}-metil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	482,59	483,1
236		(5-{4-[(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	414,47	415,1
237		(5-{4-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	469,55	470
238		[5-(4-fenoximetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	384,44	385,00

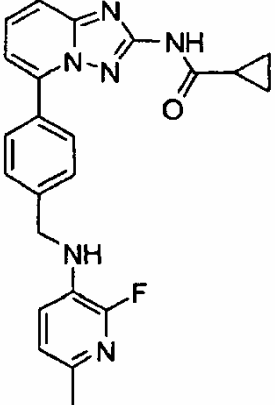
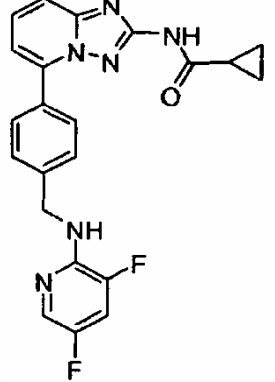
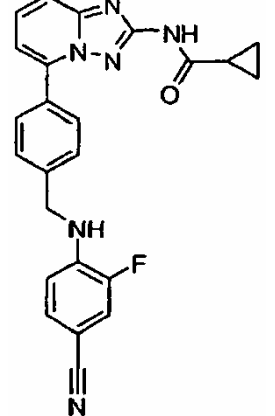
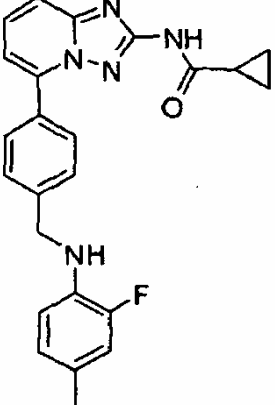
239		<p>{5-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	380,41	381,00
240		<p>{5-[4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	443,47	444,00
241		<p>(5-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	458,49	459,00
242		<p>{5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	391,47	392
243		<p>(5-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	433,56	434,1

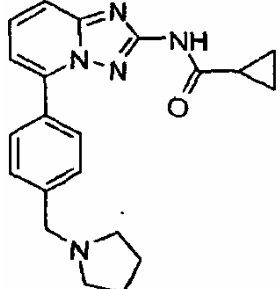
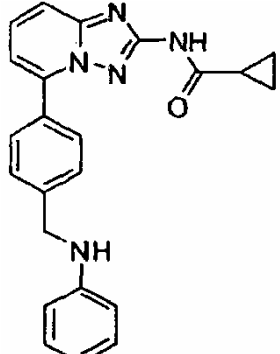
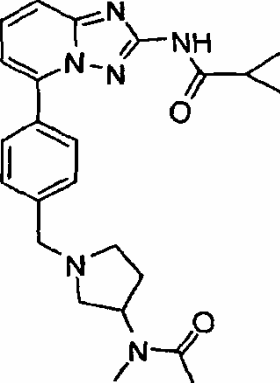
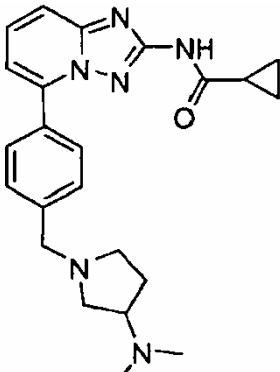
244		<p>{5-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	384,44	385,1
245		<p>(5-{4-[(2,4-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	449,46	450
246		<p>(5-{4-[(2,6-difluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	419,43	420
247		<p>{5-[4-(4-dietilamino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	446,60	447,1

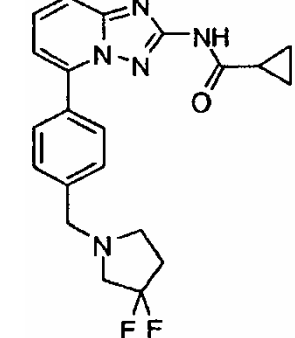
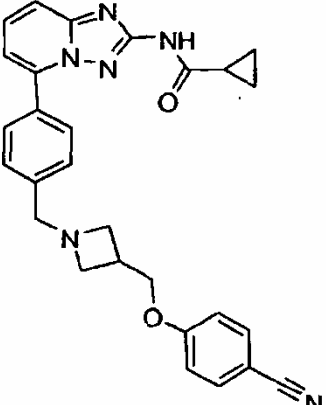
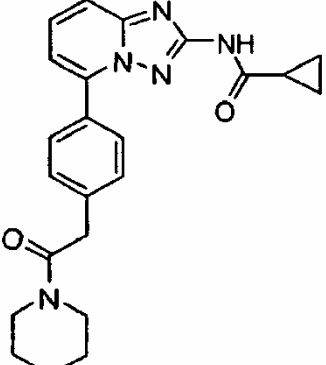
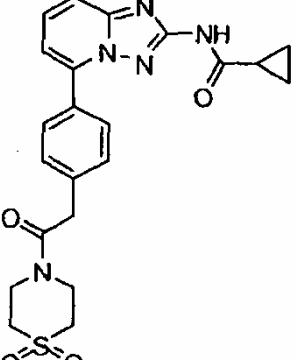
248		(5-{4-[(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	469,44	447
249		3-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino}-4-metilbenzamida	440,51	441,1
250		{5-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[h2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,50	406,1
251		3-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benciloxi}-benzamida	427,46	428

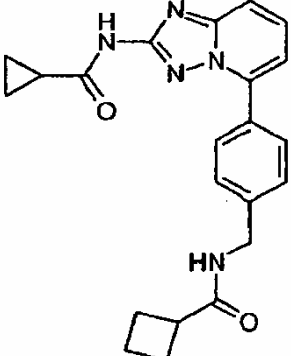
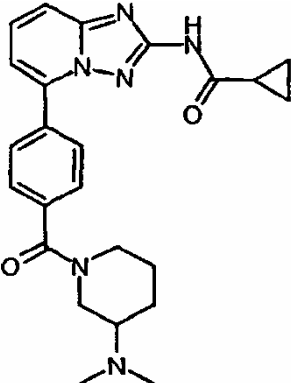
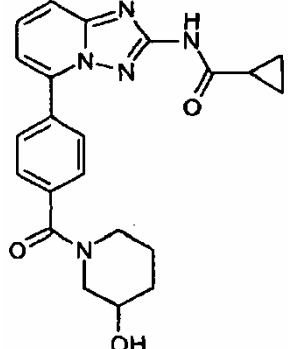
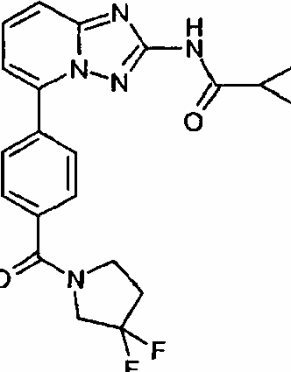
252		{5-[4-(3-diethylamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	432,57	433,1
253		{5-[4-((1R,4R)-5-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	416,53	417,1
254		{5-[4-(3-oxo-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	391,43	392
255		3-[4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino]-4-metoxi-benzamida	456,51	457

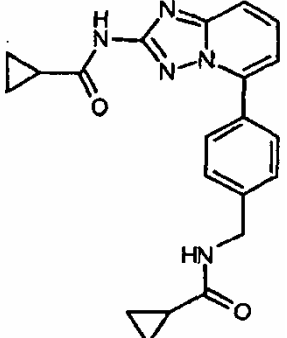
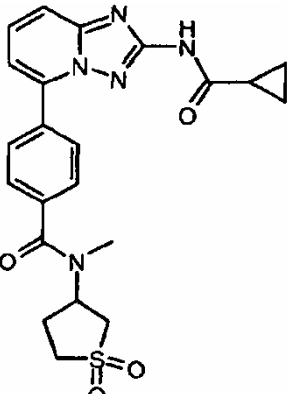
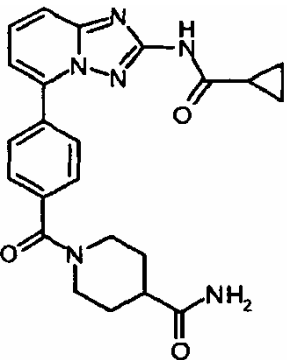
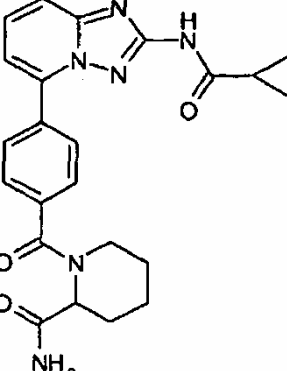


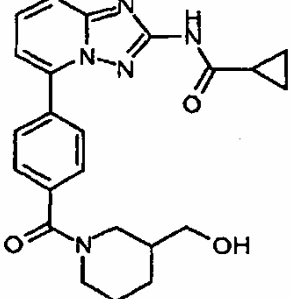
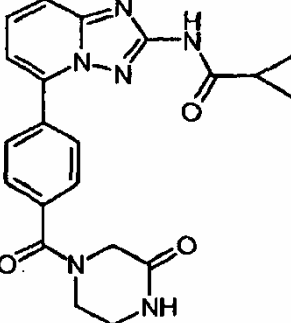
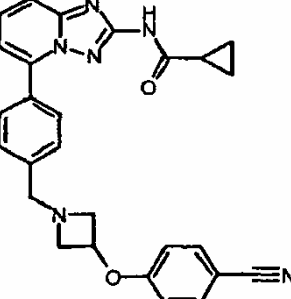
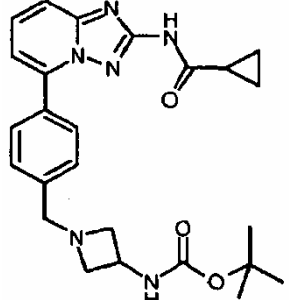
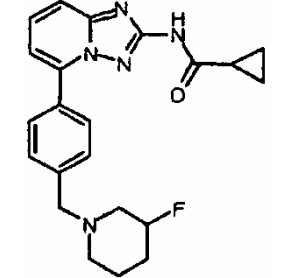
256		(5-{4-[(2-fluoro-6-metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	416,46	417
257		(5-{4-[(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	420,42	421
258		(5-{4-[(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	426,45	427
259		(5-{4-[(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	415,47	416

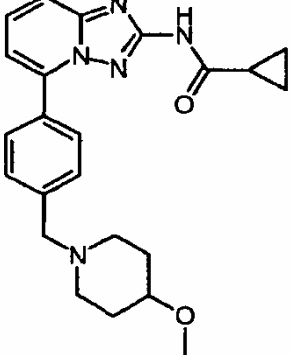
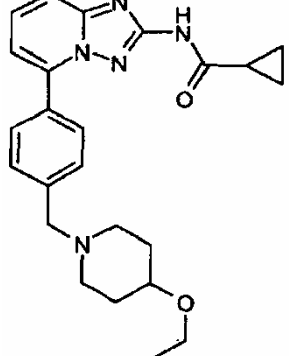
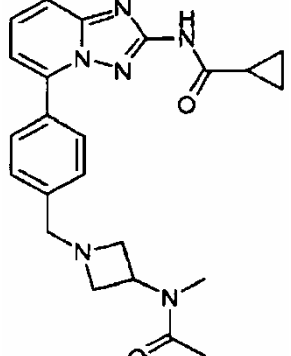
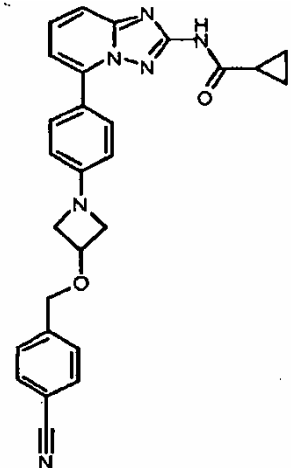
260		[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	361,45	362,1
261		[5-(4-fenilaminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	383,45	384
262		(5-{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	432,53	433,1
263		{5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	404,52	405,1

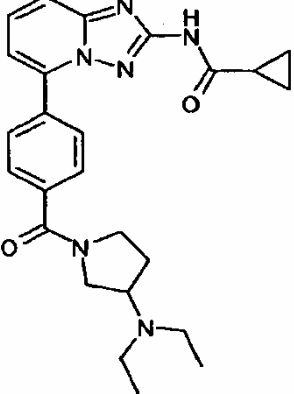
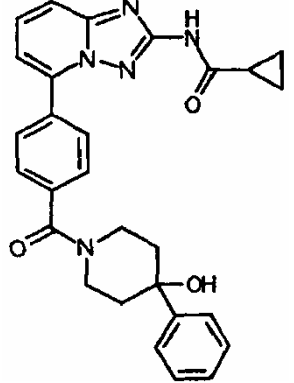
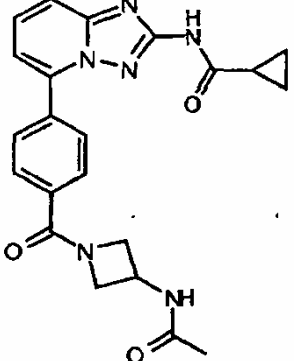
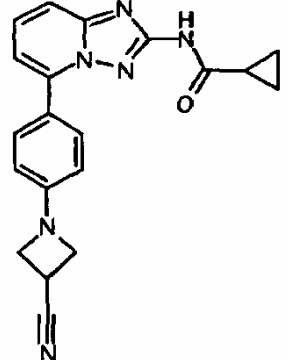
264		<p>{5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	397,43	398
265		<p>(5-[4-[3-(4-ciano-fenoximetil)-azetidín-1-ilmetil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	478,56	479
266		<p>{5-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	403,49	404
267		<p>(5-[4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolín-4-il)-2-oxoetil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico</p>	453,52	454

268		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida del ácido ciclobutanocarboxílico	389,45	390,2
269		{5-[4-(3-dimetilamino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	432,55	433
270		{5-[4-(3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,46	406
271		{5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	411,41	412

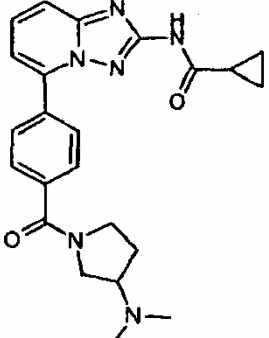
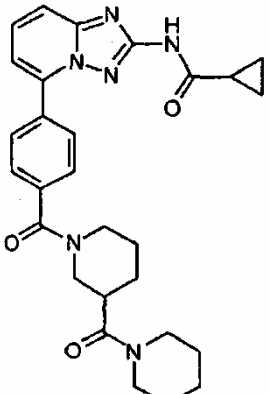
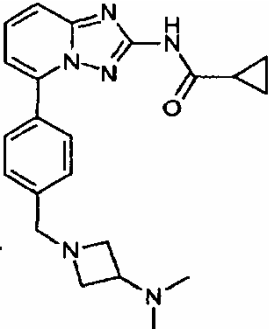
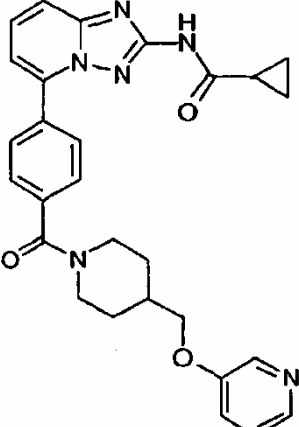
272		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico	375,42	376,2
273		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il)-N-metil-benzamida	453,52	453,9
274		amida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoil}-piperidin-4-carboxílico	432,49	433
275		amida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoil}-piperidin-2-carboxílico	432,49	433

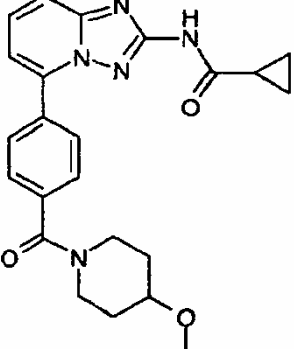
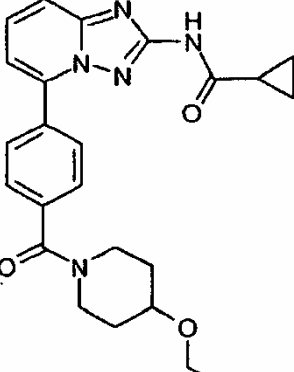
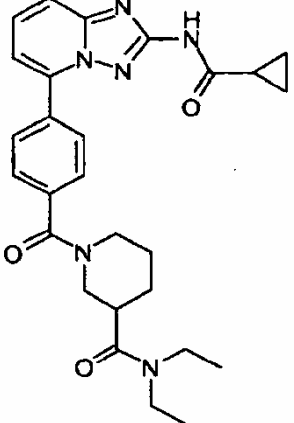
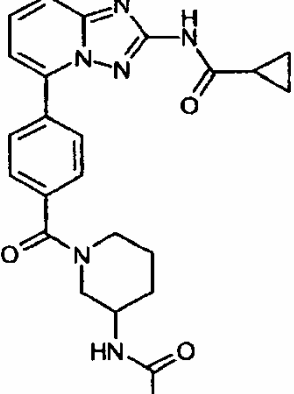
276		{5-[4-(3-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	419,49	420
277		{5-[4-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	404,43	404,9
278		(5-[4-[3-(4-ciano-fenoxi)-azetidin-1-ilmetil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	464,53	465
279		éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencil}-azetidin-3-il)-carbámico	462,55	463
280		{5-[4-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	393,4	395

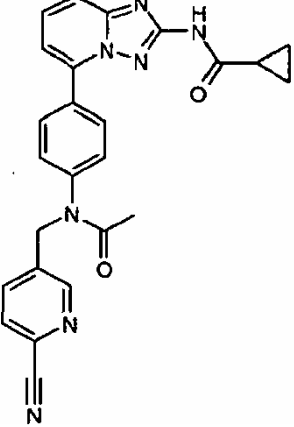
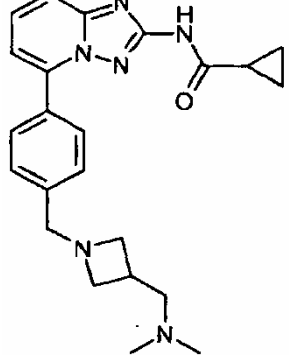
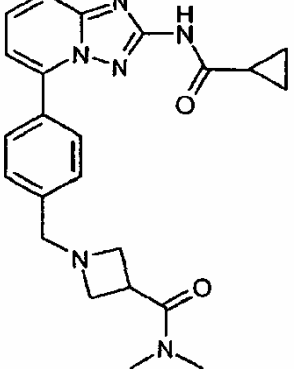
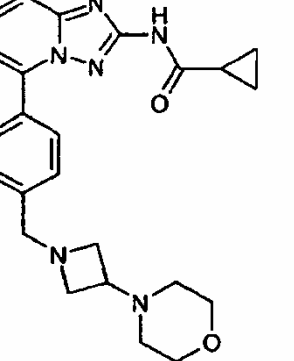
281		{5-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,5	406,1
282		{5-[4-(4-etoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	419,53	420
283		(5-{4-[3-(acetil-metil-amino)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	418,5	419
284		(5-{4-[3-(4-ciano-benciloxi)-azetidín-1-il]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	464,53	465

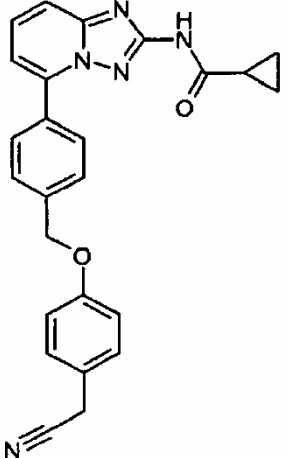
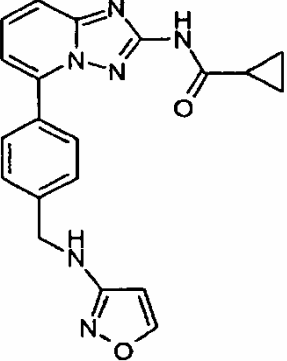
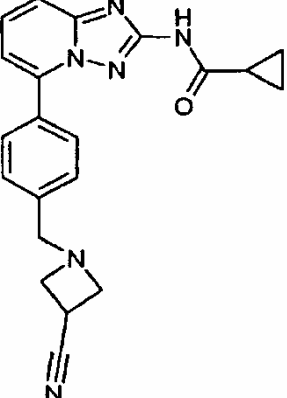
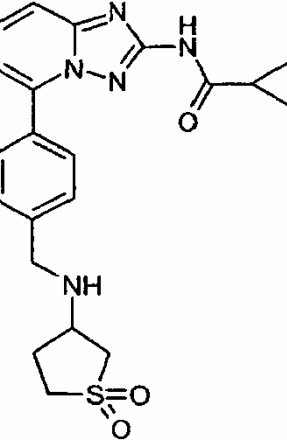
285		{5-[4-(3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	446,55	447
286		{5-[4-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	481,56	482
287		{5-[4-(3-acetilamino-azetidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	418,46	419
288		{5-[4-(3-ciano-azetidin-1-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	358,40	359

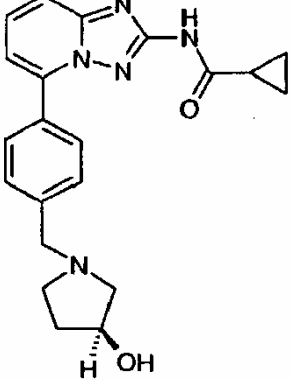
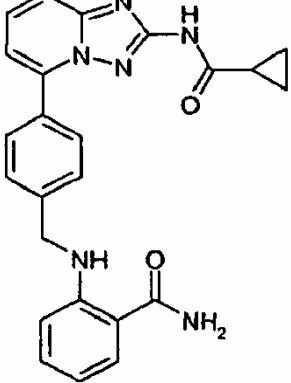
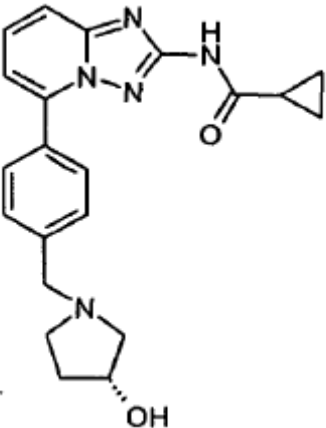
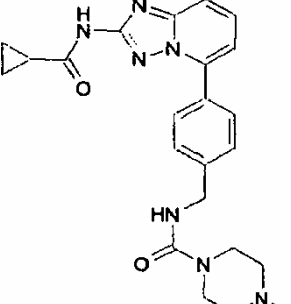


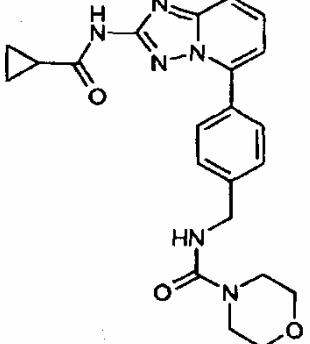
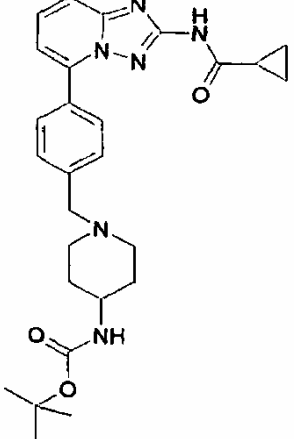
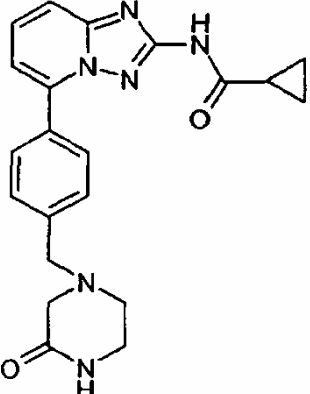
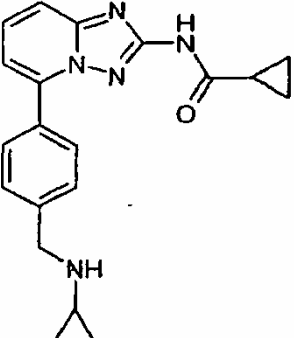
289		{5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	418,50	419
290		(5-[4-[3-(piperidin-1-carbonil)-piperidin-1-carbonil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	500,60	501
291		{5-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	390,49	391
292		(5-[4-[4-(piridin-3-iloximetil)-piperidin-1-carbonil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	496,57	497

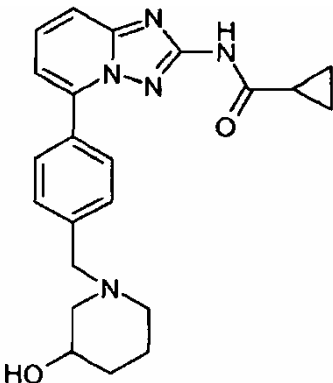
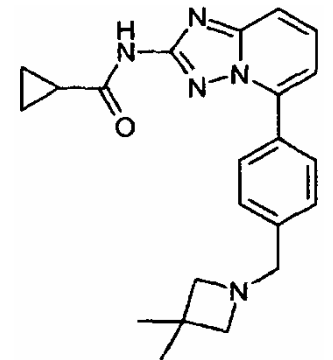
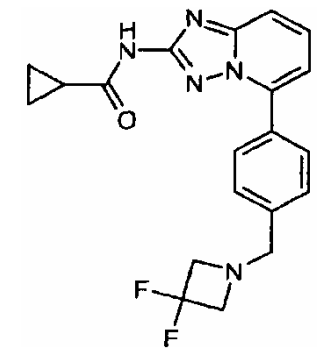
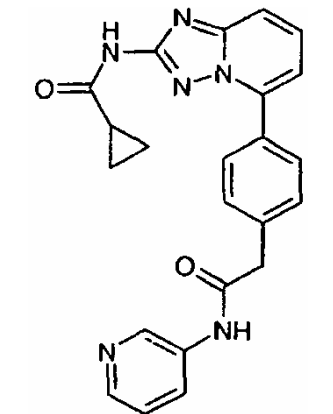
293		{5-[4-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	419,48	420
294		{5-[4-(4-etoxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	433,51	434
295		dietilamida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoil}-piperidin-3- carboxílico	488,59	489
296		{5-[4-(3-acetilamino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	446,51	447

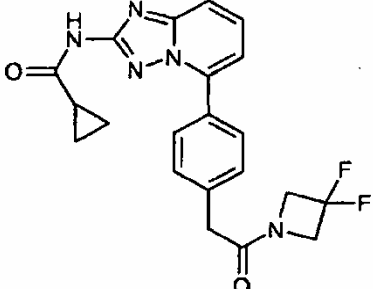
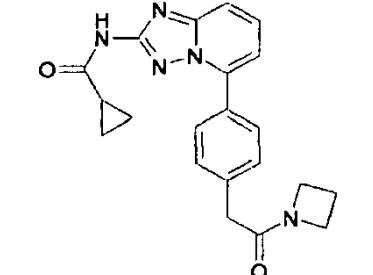
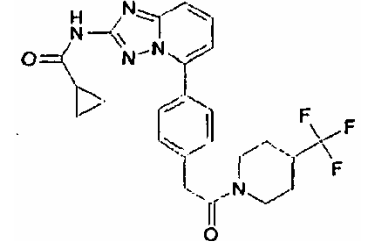
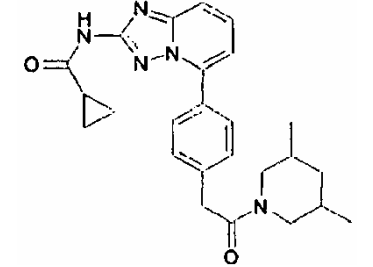
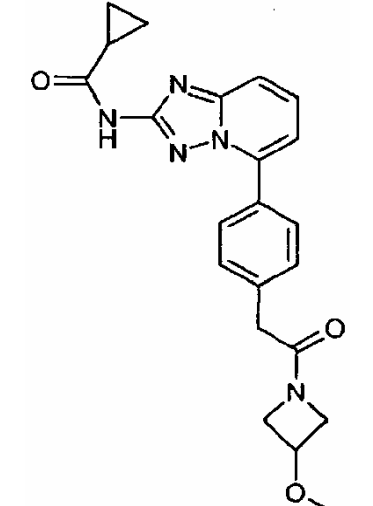
297		(5-{4-[acetil-(6-ciano-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	451,49	452
298		{5-[4-(3-dimetilaminometil-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	404,52	N/D
299		dimetilamida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencil}-azetidín-3- carboxílico.	418,5	419
300		{5-[4-(3-morfolín-4-il-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	432,53	433

301		{5-[4-(4-cianometil-fenoximetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	423,48	424
302		{5-[4-(isoxazol-3-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	374,40	375
303		{5-[4-(3-ciano-azetidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	372,43	373
304		(5-[4-[(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-ilamino)-metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	425,51	426

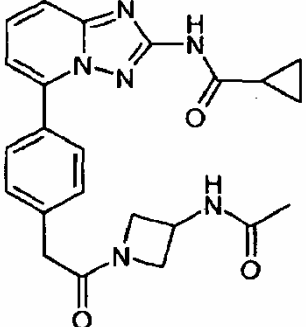
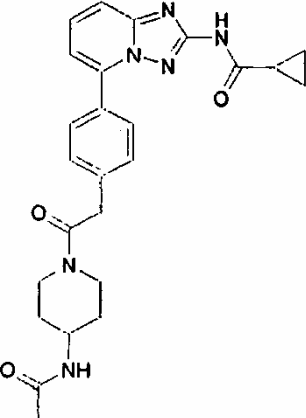
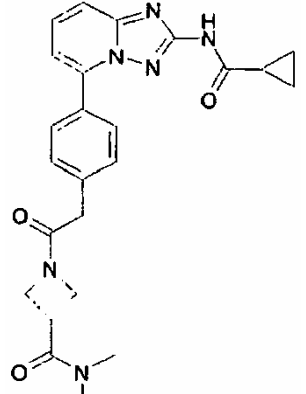
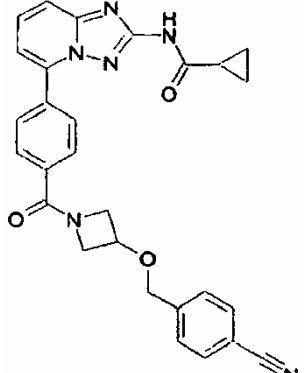
305		{5-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	377,45	378
306		2-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino}-benzamida	426,48	427
307	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	{5-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	377,45	378
308		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico	433,51	434,2

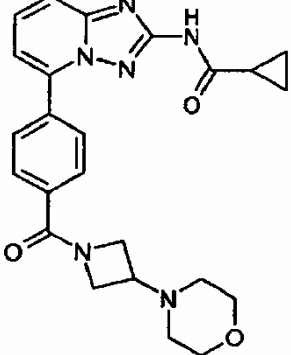
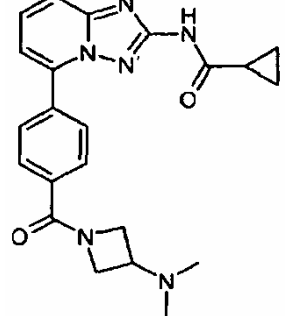
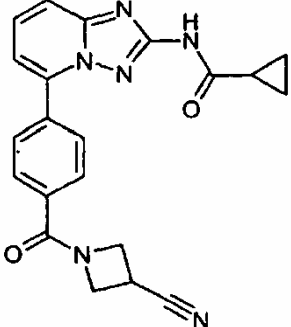
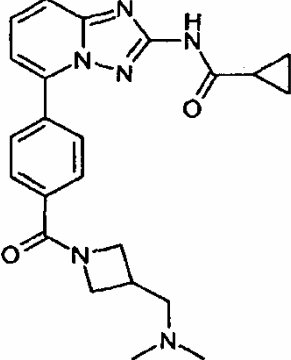
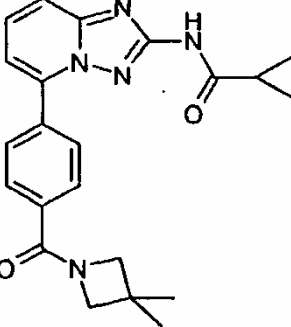
309		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida del ácido morfolin-4-carboxílico	420,46	421,3
310		éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencil}-piperidin-4-il)-carbámico	490,61	491,1
311		{5-[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	390,45	391
312		[5-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	347,42	348,1

313		{5-[4-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	391,48	392
314		{5-[4-(3,3-dimetil-azetidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	375,47	376,3
315		{5-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	383,39	384,2
316		{5-[4-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	412,44	413,3

317		(5-{4-[2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	411,4	412,2
318		{5-[4-(2-azetidin-1-il-2-oxo-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	375,42	376,2
319		(5-{4-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	471,47	472,2
320		(5-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	431,53	432,2
321		(5-{4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	405,45	406,2



322		(5-{4-[2-(3-acetilamino-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	432,49	433,1
323		(5-{4-[2-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	460,54	461,1
324		dimetilamida del ácido 1-(2-{4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-fenil}-acetil)-azetidin-3-carboxílico	446,51	447
325		(5-{4-[3-(4-ciano-benciloxi)-azetidin-1-carbonil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	492,54	493,0

326		{5-[4-(3-morfolin-4-il-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	446,51	447,0
327		{5-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	404,48	405,1
328		{5-[4-(3-ciano-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	386,42	387,0
329		{5-[4-(3-dimetilaminometil-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	418,50	419,1
330		{5-[4-(3,3-dimetil-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	389,46	390,0

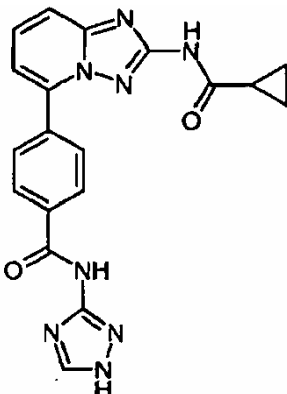
331		4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-benzamida	388,39	389,0
-----	---	---	--------	-------

Tabla II: Datos de RMN de compuestos representativos de la invención y compuestos de referencia

N.º de comp.	Datos de RMN ( $\delta$ )
2	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 8,32 (1H, s, ArH), 7,96 (1H, m, ArH), 7,79 (1H, m, ArH), 7,66 (3H, m, ArH), 7,32 (1H, d, ArH), 4,31 (2H, s, $\text{CH}_2$ ), 4,05 (4H, a, $2\times\text{CH}_2$ ), 3,6 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 3,06 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 1,85 (1H, a, CH), 1,12 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,98 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
3	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 10,50 (1H, a, NH), 8,85 (1H, s, ArH), 8,72 (1H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,34 (1H, m, ArH), 7,09 (1H, d, ArH), 3,79 (4H, a, $2\times\text{CH}_2$ ), 1,90 (1H, a, CH), 1,80 (6H, a, $3\times\text{CH}_2$ ), 1,19 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,99 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
4	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 9,13 (2H, s, $2\times\text{CH}$ ), 7,79 (1H, m, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,28 (1H, bajo el pico de $\text{CDCl}_3$ , ArH), 3,72 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 2,09 (5H, m, $2\times\text{CH}_2$ , CH), 1,20 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 1,00 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
5	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 11,0 (1H, a, NH), 8,73 (1H, s, ArH), 8,41 (1H, d, ArH), 7,80 (1H, m, ArH), 7,65 (1H, d, ArH), 7,28 (1H, bajo el pico de $\text{CDCl}_3$ , ArH), 6,87 (1H, d, ArH), 4,50 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 3,60 (4H, a, $2\times\text{CH}_2$ ), 2,90 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 2,89 (3H, s, $\text{CH}_3$ ), 1,91 (1H, a, CH), 1,18 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,99 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
6	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 8,71 (1H, s, NH), 8,35 (1H, m, ArH), 8,27 (1H, a, ArH), 7,57 (2H, d, ArH), 7,07 (1H, m, ArH), 6,78 (1H, d, ArH), 3,86 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 3,66 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 1,6 (1H, a, CH), 1,22 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,95 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
7	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 8,24 (1H, a, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,69-7,60 (4H, m, ArH), 7,51 (2H, m, ArH), 7,42 (1H, m, ArH), 7,16 (1H, d, ArH), 1,6 (1H, a, CH), 1,23 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,97 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
8	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 9,00 (2H, s, ArH), 8,66 (1H, a, NH), 7,60 (2H, m, ArH), 7,05 (1H, m, ArH), 3,95 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 3,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 2,10 (1H, a, CH), 1,22 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,97 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
9	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 8,97 (2H, s, ArH), 8,47 (1H, a, NH), 7,57 (2H, m, ArH), 7,03 (1H, dd, ArH), 3,91 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 1,66 (9H, bajo el pico de agua, $3\times\text{CH}_2$ ), 1,22 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,97 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
10	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 8,95 (1H, a, NH), 8,15 (2H, d, ArH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,54 (2H, m, ArH), 7,24 (1H, d, ArH), 2,10 (1H, bajo el pico de agua, CH), 1,22 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,96 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
11	( $^1\text{H}$ , $\text{DMSO-d}_6$ ) 11,03 (1H, s, NH), 8,58 (1H, d, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 2,90 (1H, m, CH), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 0,72 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,62 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
12	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 8,70 (1H, a, NH), 7,97 (2H, d, ArH), 7,60-7,30 (7H, m, ArH), 7,15 (2H, m, ArH), 7,07 (1H, m, ArH), 5,17 (2H, s, $\text{CH}_2$ ), 1,60 (1H, bajo el pico de agua, CH), 1,21 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,94 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
13	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 9,23 (1H, a, NH), 8,18 (2H, d, ArH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,19 (1H, d, ArH), 7,29 (1H, a, NH), 2,33 (2H, a, $2\times\text{CH}$ ), 1,20 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,95 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,71 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ )
15	( $^1\text{H}$ , $\text{DMSO-d}_6$ ) 11,04 (1H, a, NH), 8,08 (1H, d, ArH), 7,88 (1H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,51 (2H, d, ArH), 2,48-7,30 (5H, m, ArH), 5,32 (2H, s, $\text{CH}_2$ ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ )
17	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 9,09 (1H, a, NH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,58 (4H, m, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 3,76 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 3,44 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 1,86 (3H, a, $\text{CH}_2$ , CH), 1,72 (4H, a, $2\times\text{CH}_2$ ), 1,57 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 1,21 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,94 (2H, m, $\text{CH}_2$ )
18	( $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ ) 10,20 (1H, a, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,63 (2H, d, ArH), 7,23 (1H, d, ArH), 4,27 (2H, s, $\text{CH}_2$ ), 3,99 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ), 3,50 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 2,95 (2H, a, $\text{CH}_2$ ), 1,97 (1H, a, CH), 1,17 (2H, m, $\text{CH}_2$ ), 0,95 (2H, m, $\text{CH}_2$ )

ES 2 485 913 T3

19	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 10,50 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,72 (4H, m, ArH), 7,28 (1H, m, ArH), 3,70 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,52 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,01-1,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 1,50 (1H, a, CH), 1,19 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,98 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
20	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 7,94 (2H, d, ArH), 7,70 (2H, d, ArH), 7,54 (2H, m, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,06 (2H, m, ArH), 1,45 (1H, a, CH), 1,12 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,85 (2H, m, CH <sub>2</sub> )
21	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 10,51 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 8,00 (4H, m, ArH), 7,80 -7,50 (5H, m, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 2,03 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
22	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 10,75 (1H, s, NH), 8,19 (2H, d, ArH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,96 (4H, m, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,32 (1H, m, ArH), 2,02 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
23	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 10,44 (1H, s, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, d, ArH), 7,67 (2H, m, ArH), 7,36 (4H, m, ArH), 7,28 (2H, m, ArH), 3,70 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1 H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
24	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 8,49 (1H, s, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,61 (4H, m, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 3,90-3,50 (8H, a, 4xCH <sub>2</sub> ), 1,60 (1H, bajo el pico de agua, CH), 1,21 (2H, CH <sub>2</sub> ), 0,96 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
27	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 9,20 (1H, a, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,18 (1H, m, ArH), 4,84 (1H, a, CH), 3,93 (1H, a, CH), 3,1-2,6 (5H, a, 2xCH <sub>2</sub> , CH), 1,85 (1H, a, CH), 1,72 (1H, a, CH), 1,31 (1H, a, CH), 1,21 (2H, m, CH <sub>2</sub> , 0,96 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,91 (9H, s, 3xCH <sub>3</sub> )
28	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,65 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 4,0-3,2 (8H, m, 4xCH <sub>2</sub> ), 1,97 (3H, a, CH <sub>2</sub> , CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
29	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 9,25 (1H, t, NH), 8,13 (2H, d, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,38 (2H, m, ArH), 7,20 (3H, m, ArH), 4,55 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
30	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,44 (2H, d, ArH), 7,28 (5H, m, ArH), 1,20 (1H, m, ArH), 3,19 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,06 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
31	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 8,75 (1H, a, NH), 8,06 (2H, a, ArH), 7,65 (4H, m, ArH), 7,33 (1H, m, ArH), 7,14 (2H, m, ArH), 6,94 (2H, d, ArH), 4,74 (1H, a, CH), 4,54 (1H, a, CH), 3,84 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3,03 (3H, a, CH <sub>3</sub> ), 1,20 (1H, m, CH), 1,33 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,94 (2H, m, CH <sub>2</sub> )
33	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, s, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,85 (2H, m, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,49 (1H, m, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 2,08 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
34	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (2H, a, 2xNH), 9,35 (1H, s, ArH), 8,97 (1H, s, ArH), 8,86 (1H, m, ArH), 8,11 (4H, m, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,35 (1H, d, ArH), 2,07 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
35	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH), 8,72 (1H, s, ArH), 8,57 (1H, m, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,92 (1H, m, ArH), 7,65 (2H, m, ArH), 7,45 (1H, dd, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,22 (2H, d, ArH), 5,28 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
36	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,62 (1H, m, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,89 (1H, m, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,40 (1H, dd, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 5,31 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
37	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,10 (1H, a, NH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, m, ArH), 7,50 (1H, s, ArH), 7,38 (1H, d, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,20 (2H, d, ArH), 5,30 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
38	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, d, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,64 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,11 (2H, d, ArH), 4,07 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,78 (1H, m, CH), 2,2-1,8 (7H, m, CH, 3xCH <sub>2</sub> ), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
39	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, s, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,85 (2H, m, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,49 (1H, m, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 2,08 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
40	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,07 (2H, d, ArH), 4,95 (1H, m, CH), 1,98 (3H, m, CH, CH <sub>2</sub> ), 1,62 (6H, 3xCH <sub>2</sub> ), 1,11 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
41	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,67 (1H, dd, ArH), 7,64 (1H, d, ArH), 7,25 (1H, d, ArH), 7,10 (2H, d, ArH), 3,89 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,90-1,60 (5H, m, CH, 2xCH <sub>2</sub> ), 1,20-1,00 (6H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 1,09 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
42	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 9,35 (1H, m, ArH), 8,79 (1H, s, ArH), 8,69 (1H, d, ArH), 8,21 (1H, d, ArH), 8,14 (2H, d, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,74 (3H, m, ArH), 7,38 (1H, m, ArH), 4,65 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,07 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
43	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 10,41 (1H, s, NH), 8,15 (4H, m, ArH), 7,78 (4H, m, ArH), 7,37 (3H, m, ArH), 7,12 (1H, m, ArH), 2,07 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

## ES 2 485 913 T3

44	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, s, NH), 9,09 (1H, d, ArH), 8,54 (1H, dd, ArH), 8,37 (1H, d, ArH), 8,08 (1H, d, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,63 (2H, m, ArH), 7,63 (1H, m, ArH), 7,55 (2H, m, ArH), 7,45 (1H, dd, ArH), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
45	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 10,06 (1H, s, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, m, ArH), 7,67 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, m, ArH), 2,36 (1H, m, CH), 2,03 (1H, m, CH), 1,83-1,26 (10H, m, 5xCH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
46	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,46 (2H, m, ArH), 7,25 (2H, m, ArH), 7,14 (4H, d, ArH), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
47	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,13 (1H, a, NH), 9,32 (1H, d, ArH), 8,59 (1H, dd, ArH), 8,22 (3H, m, ArH), 7,77 (2H, m, ArH), 7,54 (4H, m, ArH), 2,01 (1H, m, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
49	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,20 (2H, d, ArH), 5,04 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,45 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,25 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
50	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,18 (1H, a, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,12 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,86 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,28 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
51	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 6,38 (1H, s, ArH), 5,27 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,42 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,05 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
52	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 10,47 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,97 (2H, d, ArH), 7,74-7,66 (2H, m, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,33 (1H, dd, ArH), 7,20 (1H, dd, ArH), 3,86 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
53	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (2H, a, 2xNH), 7,96 (3H, m, ArH), 7,70-7,60 (3H, m, ArH), 7,50-7,40 (2H, m, ArH), 7,27 (2H, d, ArH), 7,21 (1H, d, ArH), 2,01 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
54	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, s, NH), 10,93 (1H, s, NH), 8,78 (1H, d, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,12 (5H, m, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,34 (1H, d, ArH), 2,07 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
55	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 9,22 (1H, t, NH), 8,14 (2H, d, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,38 (5H, m, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 4,54 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
56	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,89 (1H, d, ArH), 8,42 (1H, dd, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,49 (2H, d, ArH), 7,40 (4H, m, ArH), 7,10 (1H, d, ArH), 5,47 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
57	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,18 (1H, a, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,12 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,86 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,28 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
58	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,18 (1H, a, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,12 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,86 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,28 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
59	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 6,38 (1H, s, ArH), 5,27 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,42 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,05 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
60	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 10,47 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,97 (2H, d, ArH), 7,74-7,66 (2H, m, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,33 (1H, dd, ArH), 7,20 (1H, dd, ArH), 3,86 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
61	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (2H, a, 2xNH), 7,96 (3H, m, ArH), 7,70-7,60 (3H, m, ArH), 7,50-7,40 (2H, m, ArH), 7,27 (2H, d, ArH), 7,21 (1H, d, ArH), 2,01 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
62	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, s, NH), 10,93 (1H, s, NH), 8,78 (1H, d, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,12 (5H, m, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,34 (1H, d, ArH), 2,07 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
63	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,32 (1H, a, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,31 (1H, d, ArH), 7,19 (2H, d, ArH), 4,99 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,36 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,34 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
64	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 10,95 (1H, a, NH), 9,00 (1H, d, ArH), 8,83 (1H, m, ArH), 8,24 (1H, m, ArH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,65 (3H, m, ArH), 7,28 (2H, d, ArH), 7,23 (1H, dd, ArH), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
65	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,31 (1H, s, ArH), 7,94 (2H, d, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,26 (3H, m, ArH), 3,75 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,26 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
66	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,11 (1H, a, NH), 9,13 (1H, s, ArH), 8,73 (1H, d, ArH), 8,44 (1H, a, ArH), 8,20 (2H, d, ArH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,75 (3H, m, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
67	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, s, NH), 8,20 (2H, s, ArH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,75-7,66 (2H, m, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 2,02 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

## ES 2 485 913 T3

68	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,16 (1H, s, NH), 9,46 (1H, s, ArH), 9,38 (1H, s, ArH), 8,77 (2H, m, ArH), 8,67 (1H, dd, ArH), 7,77 (3H, m, ArH), 7,54 (1H, m, ArH), 2,01 (1H, m, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
69	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,06 (2H, d, ArH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,74-7,66 (2H, m, ArH), 7,32 (1H, d, ArH), 6,92 (1H, s, ArH), 4,04 (3H, s, CB <sub>3</sub> ), 2,55 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,65 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,95 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
70	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,99 (1H, s, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, d, ArH), 7,70-7,63 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 2,25-1,80 (8H, m, 2xCH, 3xCH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
71	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 9,95 (1H, a, NH), 8,14 (2H, d, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,65 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 4,5 (1H, a, CH), 3,80 (1H, a, CH), 3,5 (2H, bajo el pico de agua, 2xCH), 3,08 (4H, a, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,84 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
72	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,95 (1H, a, NH), 7,85 (2H, d, ArH), 7,61 (1H, dd, ArH), 7,51 (1H, d, ArH), 7,40 (4H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 7,24 (1H, d, ArH), 7,09 (4H, m, ArH), 6,88 (1H, m, ArH), 6,70 (2H, d, ArH), 4,37 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
73	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1 H, s, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,3-7,56 (7H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,54 (1H, a, CH), 3,80 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3,06 (1H, a, CH), 2,02-1,80 (4H, a, 2xCH, CH <sub>2</sub> ), 1,58 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
74	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 8,08 (2H, m, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,58 (2H, m, ArH), 7,30 (6H, m, ArH), 3,67 (4H, a, 2xCH <sub>2</sub> ), 3,45 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,65 (3H, a, CH, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 1,89 (1H, a, CH), 1,77 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
75	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 10,27 (1H, s, NH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,39 (2H, d, ArH), 7,26 (6H, m, ArH), 3,49 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3,04 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
76	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 10,21 (1H, a, NH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,35 (8H, m, ArH), 4,59 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1 H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
77	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,92 (1H, s, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,98 (1H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,24 (2H, d, ArH), 5,42 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
78	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, s, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,3-7,56 (7H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,54 (1H, a, CH), 3,80 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3,06 (1H, a, CH), 2,02-1,80 (4H, a, 2xCH, CH <sub>2</sub> ), 1,58 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
79	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, s, NH), 7,92 (2H, d, ArH), 7,86 (2H, d, ArH), 7,69-7,55 (5H, m, ArH), 7,22 (3H, m, ArH), 2,01 (1H, a, CH), 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
80	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,60 (1H, t, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 3,43 (6H, bajo el pico de agua, 3xCH <sub>3</sub> ), 2,60 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,69 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
81	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,66 (1H, m, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,49 (AH, m, ArH), 6,57 (1H, a, NH), 3,57 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 3,20 (2H, bajo el pico de agua, CH <sub>2</sub> ), 2,35 (6H, m, 3xCH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,73 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
82	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, s, NH), 8,87 (1H, s, ArH), 8,27 (1H, dd, ArH), 7,68 (1H, dd, ArH), 7,60 (1H, d, ArH), 7,33-7,00 (7H, m, ArH), 4,46 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,29 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,63 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,82 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 1,55 (3H, m, CH <sub>2</sub> , CH), 1,18 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,84 (4H, m, 2x CH <sub>2</sub> ).
83	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,89 (1H, s, ArH), 8,28 (1H, dd, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,60 (1H, dd, ArH), 7,35 (5H, m, ArH), 7,05 (1H, d, ArH), 4,62 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 3,02 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,89 (1H, m, CH), 2,02 (1H, m, CH), 1,88 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 1,62 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
84	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, s, NH), 8,87 (1H, s, ArH), 8,27 (1H, dd, ArH), 7,68 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, dd, ArH), 7,34 (5H, m, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, d, ArH), 4,52 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,04 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,75 (1H, m, CH), 2,01 (2H, m, 2xCH), 1,82 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 1,63 (1H, m, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
85	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH), 10,69 (1H, a, NH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,65 (2H, m, ArH), 7,41 (2H, d, ArH), 7,23 (3H, m, ArH), 2,60 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 1,58 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,84 (7H, m, 2xCH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
87	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,12 (1H, t, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,40-7,22 (6H, m, ArH), 3,53 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,88 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
88	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 10,27 (1H, s, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,39-6,97 (7H, m, ArH), 3,54 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3,07 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, m, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).

## ES 2 485 913 T3

89	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,78 (3H, m, ArH), 7,47 (1H, d, ArH), 7,39 (1H, d, ArH), 7,29 (1H, d, ArH), 3,62 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 1,64 (6H, 3xCH <sub>2</sub> ), 0,79 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
91	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 8,19 (2H, d, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,98 (1H, s, ArH), 7,90 (2H, d, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,27 (3H, m, ArH), 5,39 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
92	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 10,01 (1H, a, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,65 (4H, m, ArH), 7,41 (2H, d, ArH), 7,27 (1H, m, ArH), 7,17 (2H, d, ArH), 5,15 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (4H, m, CH <sub>3</sub> , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
96	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,07 (1H, d, ArH), 8,01 (1H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,48 (1H, d, ArH), 7,37-7,10 (6H, m, ArH), 7,05 (1H, m, ArH), 3,72 (1H, m, CH), 3,46 (1H, m, CH), 3,06 (1H, m, CH), 2,89 (4H, m, CH, CH <sub>3</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
97	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,74 (1H, t, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,67 (2H, d, ArH), 7,49 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 3,59 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,99 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
98	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 7,88 (2H, d, ArH), 7,62 (1H, m, ArH), 7,53 (1H, d, ArH), 7,49 (2H, m, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 6,95 (2H, d, ArH), 6,21 (1H, m, ArH), 4,51 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 4,35 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 1,90 (1H, a, CH), 1,11 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,87 (2H, m, CH <sub>2</sub> )
99	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 8,73 (1H, s, ArH), 8,20 (1H, a, NH), 7,89 (2H, d, ArH), 7,51 (2H, m, ArH), 7,10 (2H, d, ArH), 6,98 (1H, m, ArH), 5,28 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,0 (1H, a, CH), 1,12 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,87 (2H, m, CH <sub>2</sub> )
100	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,96 (1H, t, NH), 7,90-7,70 (5H, m, ArH), 7,30 (3H, m, ArH), 6,96 (2H, m, ArH), 4,15 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,69 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,0 (1H, a, CH), 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
102	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, s, NH), 9,70 (1H, a, NH), 8,13 (2H, m, ArH), 8,02 (2H, m, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4-3,6 (6H, m, 3xCH <sub>2</sub> ), 3,1 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 1,50 (6H, a, 2xCH <sub>3</sub> ), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
104	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,82 (1H, s, ArH), 8,22 (1H, d, NH), 7,68 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, d, ArH), 7,37-7,20 (7H, m, ArH), 6,79 (1H, d, ArH), 4,61 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
105	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,08 (1H, d, ArH), 8,00 (1H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,49 (1H, d, ArH), 7,35 (1H, a, ArH), 7,25 (1H, d, ArH), 6,92 (1H, m, ArH), 6,82 (1H, d, ArH), 6,55 (1H, a, ArH), 3,6 (9H, bajo el pico de agua, 3xCH <sub>3</sub> ), 3,06 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,89 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
106	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 8,79 (1H, m, NH), 8,38 (1H, s, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,65 (1H, s, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 3,55 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,81 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, m, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
107	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,10 (1H, a, NH), 8,98 (1H, s, ArH), 8,56 (1H, s, ArH), 7,67 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, d, ArH), 7,54 (1H, d, ArH), 7,39-7,27 (5H, m, ArH), 5,48 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,05 (1H, a, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
108	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 10,35 (1H, a, NH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,29 (3H, m, ArH), 6,95 (3H, m, ArH), 4,29 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,86 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
109	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 10,18 (1H, s, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,77 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,28 (5H, m, ArH), 7,19 (1H, m, ArH), 2,95 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,69 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
112	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,09 (1H, a, NH), 8,23 (1H, d, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,66 (1H, a, ArH), 7,47 (1H, d, ArH), 7,27-7,19 (5H, m, ArH), 4,38 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,89 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,63 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, m, CH), 1,80 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 1,55 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 1,21 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>3</sub> )
113	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,63 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 6,99 (1H, m, ArH), 6,94 (1H, dd, ArH), 6,82 (1H, dd, ArH), 3,8-3,2 (8H, bajo el pico de agua, 4xCH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
114	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,63 (1H, m, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,38-7,18 (5H, m, ArH), 3,25 (2H, bajo el pico de agua, CH <sub>2</sub> ), 2,66 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 1,87 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
115	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,14 (4H, dd, ArH), 7,02 (2H, dd, ArH), 4,40 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 4,34 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
116	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 10,37 (1H, a, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,40 (3H, m, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,17 (2H, d, ArH), 6,93 (1H, m, ArH), 4,84 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

ES 2 485 913 T3

117	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 9,60 (1H, a, NH), 7,95 (2H, d ArH), 7,61 (2H, m, ArH), 7,10 (3H, m, ArH), 4,76 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,58 (4H, m, CH <sub>2</sub> ), 3,49 (4H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,70-1,50 (6H, m, 3xCH <sub>2</sub> ), 1,17 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,92 (2H, m, CH <sub>2</sub> )
119	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 8,63 (1H, d, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,34 (5H, m, ArH), 7,25 (1H, m, ArH), 4,41 (1H, m, CH), 3,61 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,84 (1H, m, CH), 2,65 (1H, m, CH), 2,50 (2H, bajo el pico de DMSO-d <sub>6</sub> , CH <sub>2</sub> ), 2,19 (1H, m, CH), 2,02 (1H, a, CH), 1,84 (1H, m, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
120	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 8,68 (1H, a, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,77 (2H, m, ArH), 7,37 (6H, m, ArH), 4,46 (1H, m, CH), 3,74 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3-2 (7H, m, 3xCH <sub>2</sub> , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
121	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,96 (1H, a, NH), 8,24 (1H, s, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,63 (3H, m, ArH), 7,26 (6H, m, ArH), 6,63 (1H, d, ArH), 5,51 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1 H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
122	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,40 (2H, d, ArH), 7,29 (3H, m, ArH), 6,92 (3H, m, ArH), 4,36 (3H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,69 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
123	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,11 (1H, a, NH), 8,93 (1H, a, ArH), 8,31 (1H, d, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,32-6,91 (6H, m, ArH), 6,92 (1H, d, ArH), 3,64 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,93 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
124	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,77 (2H, m, ArH), 8,68 (1H, m, ArH), 8,23 (1H, d, NH), 8,10 (2H, d, ArH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,78 (3H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 3,64 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3,06 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
125	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, s, NH), 8,50 (1H, s, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,70 (4H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 6,55 (1H, s, ArH), 5,27 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
127	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 10,98 (1H, s, NH), 8,63 (1H, s, ArH), 8,51 (1H, m, ArH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,91 (1H, d, ArH), 7,64 (2H, m, ArH), 7,46 (1H, m, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 7,13 (2H, m, ArH), 4,36 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,14 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
129	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,67 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, d, ArH), 7,25 (1H, m, ArH), 7,08 (2H, m, ArH), 3,67 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 3,25 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
131	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,08 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,61 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 7,19 (2H, m, ArH), 6,95 (2H, m, ArH), 4,65 (1H, a, CH), 3,79 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3,75 (1H, a, CH), 3,20 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,90 (1H, a, CH), 2,03 (1H, a, CH), 1,80 (1 H, a, CH), 1,65 (3H, a, CH, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
132	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,64 (2H, d, ArH), 7,57 (2H, d, ArH), 7,37 (3H, m, ArH), 4,48 (1H, a, CH), 3,53 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,20 (1H, a, CH), 1,97 (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 1,71 (1H, a, CH), 1,57 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
133	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,42 (1H, a, NH), 8,42 (2H, d, ArH), 8,08 (2H, m, ArH), 7,91 (2H, d, ArH), 7,70 (1H, m, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,25 (1H, d, ArH), 7,17 (1H, m, ArH), 4,91 (1H, a, CH), 4,22 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 4,02 (1H, a, CH), 3,51 (1H, a, CH), 3,22 (1H, a, CH), 2,50 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,45-2,14 (4H, a, 2xCH, CH <sub>2</sub> ), 1,68 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 1,17 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
134	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,09 (1H, a, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,54 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 4,48 (1H, a, CH), 3,51 (1H, a, CH), 3,35 (1H, bajo el pico de agua, CH), 2,67 (1H, a, CH), 2,26 (1H, a, CH), 2,04 (1H, a, CH), 1,82 (1H, m, CH), 1,62 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,93-0,75 (10H, m, 2xCH <sub>2</sub> , 2xCH <sub>3</sub> )
137	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 5,00 (1H, m, CH), 4,88 (1H, m, CH), 3,8-3,2 (3H, a, 3xCH), 2,1-1,8 (5H, a, CH, 2xCH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
138	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,11 (1H, a, NH), 10,84 (1H, s, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,62 (3H, m, ArH), 7,32 (2H, m, ArH), 7,15 (1H, s, ArH), 7,06 (1H, m, ArH), 6,97 (1H, m, ArH).4,64 (1H, a, CH), 3,74 (1H, a, CH), 3,31 (1H, a, CH), 3,11 (1H, a, CH), 3,11 (1H, m, CH), 2,99 (1H, a, CH), 3,1 (3H, a, CH, CH <sub>2</sub> ), 1,68 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
142	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,06 (1H, a, NH), 8,15 (3H, ArH), 7,74 (4H, m, ArH), 7,65 (1H, m, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 6,97 (1H, d, ArH), 6,77 (1H, m, ArH), 4,49 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,6-3,2 (8H, a, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
144	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,10 (1H, s, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,52 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 4,1 (3H, a, 3xCH), 3,0 (1H, a, CH), 2,01 (1H, a, CH), 1,7-1,3 (6H, a, 3xCH <sub>2</sub> ), 1,21 (3H, d, CH <sub>3</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
145	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,11 (1H, a, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,34 (1H, a, CH), 3,52 (1H, a, CH), 3,04 (1H, a, CH), 2,77 (1H, m, CH), 2,02 (1H, a, CH), 1,82 (1H, a, CH), 1,61 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 1,45 (1H, a, CH), 1,19 (1H, m, CH), 1,0-0,75 (7H, CH <sub>3</sub> , 2xCH <sub>2</sub> )



ES 2 485 913 T3

146	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,11 (1H, a, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 4,46 (1H, a, CH), 3,58 (1H, a, CH), 3,07 (1H, a, CH), 2,78 (1H, a, CH), 2,01 (1H, a, CH), 1,61 (3H, a, CH <sub>2</sub> , CH), 1,10 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,94 (3H, d, CH <sub>3</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
147	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,09 (1H, a, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 7,25 (3H, m, ArH), 7,19 (6H, m, ArH), 4,48 (1H, a, CH), 3,62 (1H, a, CH), 3,06 (1H, a, CH), 2,76 (1H, a, CH), 2,61 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 1,82 (1H, a, CH), 1,71 (1H, a, CH), 1,54 (3H, a, CH, CH <sub>2</sub> ), 1,16 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
148	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 11,11 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,60 (1H, a, CH), 3,71 (1H, a, CH), 3,16 (1H, a, CH), 2,87 (1H, a, CH), 2,67 (1H, a, CH), 1,81 (3H, a, CH, CH <sub>2</sub> ), 1,47 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
149	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,09 (1H, a, NH), 8,12 (3H, m, ArH), 7,71 (3H, m, ArH), 7,63 (2H, d, ArH), 7,31 (2H, m, ArH), 4,61 (1H, a, CH), 3,75 (1H, a, CH), 3,53 (1H, a, CH), 3,4 (1H, bajo el pico de agua, CH) 3,09 (1H, a, CH), 2,16 (1H, a, CH), 2,03 (2H, a, 2xCH), 1,88 (2H, CH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
156	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, s, NH), 8,81 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, s, ArH), 7,54 (2H, d, ArH), 7,34 (1H, m, ArH), 7,32 (3H, m, ArH), 7,21 (2H, m, ArH), 4,44 (1, a, CH), 4,23 (1H, a, CH), 2,72 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 1,51 (3H, a, 3xCH), 1,36 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
157	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ), 10,95 (1H, a, NH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,64 (1H, m, ArH), 7,53 (1H, d, ArH), 7,38 (2H, dd, ArH), 7,22 (3H, m, ArH), 6,84 (2H, d, ArH), 4,67 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,14 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,04 (2H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
158	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 7,9 (2H, d, ArH), 7,68 (1H, dd, ArH), 7,62 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,23 (2H, d, ArH), 7,07 (1H, a, NH), 5,31 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
160	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,71 (2H, m, ArH), 7,48 (2H, d, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 5,98 (1H, s, ArH), 3,74 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3,58 (1H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,55 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,10 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
161	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 9,16 (3H, d, ArH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,56 (4H, d, ArH), 7,30 (1H, d, ArH), 3,64 (4H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,18 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
163	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,72 (1H, a, NH), 7,99 (2H, m, ArH), 7,65 (2H, a, ArH), 7,48 (4H, a, ArH), 7,18 (2H, m, ArH), 5,21 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,12 (3H, a, CH <sub>3</sub> )
164	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,10 (1H, a, NH), 8,11 (2H, a, ArH), 7,75 (2H, a, ArH), 7,59 (2H, a, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 4,57 (1H, a, CH), 3,59 (1H, a, CH), 3,16 (1H, a, CH), 2,99 (1H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,60 (1H, a, CH), 2,01 (2H, a, 2xCH), 1,59 (3H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
165	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,26 (1H, d, ArH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,62 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,17 (2H, d, ArH), 6,87 (1H, d, ArH), 5,10 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,69 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 3,46 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,07 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
166	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,64 (1H, d, ArH), 8,12 (2H, s, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,87 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,69 (1H, m, ArH), 7,63 (1H, q, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,22 (2H, d, ArH), 5,25 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
167	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH), 10,03 (1H, a, NH), 8,31 (1H, d, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,69 (1H, m, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,18 (2H, m, ArH), 7,00 (1H, d, ArH), 5,12 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 4,41 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,49 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,15 (4H, a, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,84 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
168	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,10 (2H, dd ArH), 7,73 (2H, dd, ArH), 7,64 (2H, dd, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 3,74 (1H, a, CH), 2,08 (5H, a, 2xCH <sub>2</sub> , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
169	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 8,09 (2H, a, ArH), 7,71 (2H, a, ArH), 7,60 (2H, d, ArH), 7,25 (6H, a, ArH), 4,57 (1H, a, CH), 3,65 (1H, a, CH), 3,21 (1H, a, CH), 2,91 (1H, a, CH), 2,80 (1H, a, CH), 1,98 (2H, a, 2xCH), 1,77 (3H, a, CH <sub>2</sub> y CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
170	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,10 (1H, a, NH), 8,86 (1H, s, ArH), 8,82 (1H, d, ArH), 8,76 (1H, d, ArH), 8,39 (1H, d, ArH), 8,27 (1H, a, NH), 8,26 (1H, d, ArH), 7,91 (1H, dd, ArH), 7,70 (1H, q, ArH), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 6,90 (1H, d, ArH), 4,78 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
171	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 8,83 (1H, s, ArH), 8,68 (1H, d, ArH), 8,52 (1H, a, NH), 8,32 (1H, d, ArH), 8,13 (1H, m, ArH), 7,70 (1H, m, ArH), 7,68 (1H, m, ArH), 7,64 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, m, ArH), 7,36 (1H, d, ArH), 7,01 (1H, d, ArH), 4,85 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).

ES 2 485 913 T3

172	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,16 (1H, a, NH), 8,94 (1H, s, ArH), 8,85 (1H, s, ArH), 8,77 (1H, d, ArH), 8,49 (1H, a, NH), 8,43 (1H, m, ArH), 8,37 (1H, d, ArH), 7,94 (1H, dd, ArH), 7,73 (1H, dd, ArH), 7,67 (1H, d, ArH), 7,41 (1H, d, ArH), 6,99 (1H, d, ArH), 3,76 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,13 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,85 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
173	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,17 (1H, a, NH), 9,00 (1H, s, ArH), 8,45 (1H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,46 (1H, d, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 6,06 (1H, s, ArH), 4,52 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,69 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,23 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
174	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 8,14 (1H, s, ArH), 8,03 (3H, m, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,20 (2H, dd, ArH), 7,10 (1H, d, ArH), 5,17 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,53 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,02 (5H, t, 2xCH <sub>2</sub> , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
175	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, dd, ArH), 7,53 (2H, a, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 3,09 (1H, a, CH), 2,08 (1H, a, CH), 1,56 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 1,43 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,97 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 0,81 (6H, m, 2xCH <sub>3</sub> ).
176	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 8,89 (1H, s, ArH), 8,16 (1H, d, ArH), 8,09 (1H, d, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,67 (2H, m, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,23 (2H, d, ArH), 5,41 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
177	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH), 10,24 (1H, a, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,76 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,30 (1H, dd, ArH), 2,03 (1H, a, CH), 1,71 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
178	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH), 8,63 (1H, d, ArH), 8,29 (1H, s, ArH), 8,02 (3H, m, ArH), 7,88 (1H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,27 (1H, m, ArH), 7,22 (2H, m, ArH), 5,24 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,89 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
179	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 8,49 (1H, d, ArH), 8,30 (1H, d, ArH), 8,07 (1H, d, ArH), 7,93 (1H, dd, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,39 (5H, m, ArH), 7,21 (1H, m, ArH), 6,84 (1H, d, ArH), 3,45 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,06 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,05 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
180	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,82 (1H, d, ArH), 8,36 (1H, dd, ArH), 7,96 (2H, d, ArH), 7,66 (5H, m, ArH), 7,34 (1H, dd, ArH), 7,26 (1H, a, ArH), 2,01 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
181	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 8,06 (2H, a, ArH), 7,73 (2H, a, ArH), 7,36 (3H, m, ArH), 7,25 (3H, m, ArH), 7,10 (2H, a, ArH), 4,63 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,59 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,92 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
182	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,94 (1H, a, NH), 8,62 (1H, s, ArH), 8,46 (1H, d, ArH), 7,86 (2H, d, ArH), 7,78 (1H, d, ArH), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,51 (1H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 6,89 (1H, m, NH), 6,73 (2H, d, ArH), 6,57 (1H, s, ArH), 4,42 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,05 (1 H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
183	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 8,93 (1H, s, ArH), 8,28 (1H, d, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,65 (2H, m, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,25 (2H, d, ArH), 5,41 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
184	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 10,83 (1H, a, NH), 9,04 (1H, a, ArH), 8,41 (1H, a, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,42 (6H, m, ArH), 7,05 (1H, a, ArH), 4,90 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
185	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 9,01 (1H, s, ArH), 8,60 (3H, m, ArH), 7,83 (1H, d, ArH), 7,67 (1H, m, ArH), 7,55 (3H, m, ArH), 5,58 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,07 (1H, a, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
186	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,19 (1H, a, NH), 9,59 (1H, s, ArH), 9,86 (1H, s, ArH), 7,73 (3H, m, ArH), 7,30 (4H, m, ArH), 7,20 (1H, m, ArH), 3,52 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,06 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,09 (1H, a, CH), 0,87 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
187	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,14 (1H, s, NH), 9,12 (1H, s, ArH), 7,97 (1H, d, ArH), 7,79 (1H, m, ArH), 7,71 (1H, m, ArH), 7,36 (5H, m, ArH), 5,84 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,07 (1H, a, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
189	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 8,60 (1H, d, ArH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,86 (1H, m, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,52 (1H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 7,08 (2H, m, ArH), 5,63 (1H, q, CH), 2,02 (1H, a, CH), 1,64 (3H, d, CH <sub>3</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
190	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 9,11 (1H, s, ArH), 8,38 (1H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,69 (3H, m, ArH), 7,22 (3H, m, ArH), 5,41 (2H, s, ArH), 3,90 (3H, s, ArH), 2,04 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
191	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,95 (1H, d, ArH), 8,39 (1H, dd, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,38 (1H, dd, ArH), 7,19 (1H, dd, ArH), 3,11 (1H, a, CH), 2,03 (1H, a, CH), 1,08 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
192	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH), 8,76 (1H, s, ArH), 8,16 (1H, a, ArH), 8,09 (2H, s, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,23 (2H, d, ArH), 5,38 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).

ES 2 485 913 T3

193	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,18 (1H, s, ArH), 8,53 (1H, m, ArH), 7,99 (1H, d, ArH), 7,82 (2H, m, ArH), 7,71 (1H, d, ArH), 7,42 (1H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 5,95 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,06 (1H, a, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
194	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,12 (1H, a, NH), 8,51 (1H, d, ArH), 8,41 (1H, s, ArH), 8,28 (2H, d, ArH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,77 (3H, m, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 4,90 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, CH <sub>2</sub> )
195	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,15 (1H, a, NH), 8,43 (1H, d, ArH), 8,23 (2H, d, ArH), 7,86 (5H, m, ArH), 7,42 (3H, m, ArH), 4,93 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
196	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 8,37 (1H, a, ArH), 8,20 (1H, m, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,46 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, dd, ArH), 7,20 (2H, dd, ArH), 5,25 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
197	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 8,57 (1H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,79 (1H, dd, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,29 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, dd, ArH), 7,20 (2H, d, ArH), 5,22 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,50 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
198	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH), 8,56 (1H, m, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,99 (1H, dd, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,27 (1H, dd, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 5,29 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
199	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,97 (1H, a, NH) 8,47 (1H, s, ArH) 8,01 (2H, d, 2xArH) 7,66 (2H, m, 2xArH) 7,23 (3H, m, 3xArH) 5,17 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,87 (1H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,03 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
200	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH) 7,99 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 3,78 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,14 (4H, a, 4xCH) 2,93 (4H, a, 4xCH) 2,03 (1H, a, CH) 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
201	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,97 (1H, a, NH), 8,38 (1H, a, ArNH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (1H, dd, ArH), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,25 (1H, dd, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,15 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,81 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,36 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,23 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
202	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 8,44 (2H, m, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,47 (2H, d, ArH), 7,34 (2H, m, ArH), 5,0 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 1,97 (3H, a, CH <sub>3</sub> ), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
203	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 10,44 (1H, a, NH), 8,56 (1H, d, ArH), 8,20 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,75 (1H, s, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 6,87 (1H, dd, ArH), 3,86 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
204	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 10,31 (1H, a, NH), 8,53 (1H, d, ArH), 8,19 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,98 (1H, dd, ArH), 7,75 (1H, d, ArH), 7,74 (1H, s, ArH), 7,40 (1H, dd, ArH), 6,88 (1H, dd, ArH), 3,71 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 3,41 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
205	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,35 (1H, a, NH), 8,50 (1H, d, ArH), 8,18 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,94 (1H, dd, ArH), 7,75 (1H, d, ArH), 7,74 (1H, s, ArH), 7,40 (1H, dd, ArH), 6,88 (1H, dd, ArH), 3,45 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,41 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,22 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2,05 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
206	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH), 10,61 (1H, a, NH), 8,97 (1H, d, ArH), 8,34 (1H, dd, ArH), 8,25 (1H, dd, ArH), 8,24 (2H, d, ArH), 8,14 (2H, d, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,75 (1H, s, ArH), 7,42 (1H, ddd, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,04 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
207	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,68 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 4,01 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,81 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,31 (4H, a bajo el pico de agua, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
208	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 8,56 (1H, d, ArH), 8,06 (1H, d, ArH), 7,77 (1H, ddd, ArH), 7,70 (1H, d, ArH), 7,69 (1H, s, ArH), 7,57 (1H, d, ArH), 7,42 (1H, d, ArH), 7,31 (1H, dd, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 5,03 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 2,00 (3H, a, CH <sub>3</sub> ), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
209	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,02 (1H, a, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,79 (1H, a, CH), 4,02 (1H, a, CH), 3,76 (1H, m, CH), 3,54 (1H, a, CH), 2,03 (1H, a, CH), 1,75 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 1,39 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
210	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 3,93 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,93 (3H, a bajo el pico de agua, 3xCH), 2,03 (1H, a, CH), 1,94 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 1,77 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 0,81 (4H, m, CH <sub>2</sub> ).
211	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,29 (1H, a, NH), 8,99 (1H, m, ArH), 8,46 (2H, d, ArH), 8,14 (1H, dd, ArH), 8,11 (1H, dd, ArH), 8,03 (1H, dd, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, m, ArH), 7,71 (1H, m, ArH), 7,69 (1H, d, ArH), 7,63 (1H, ddd, ArH), 3,61 (4H, a, 2xCH <sub>2</sub> ), 2,80 (1H, a, CH), 1,41 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,29 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
212	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,96 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,25 (1H, dd, ArH) 7,19 (1H, dd, ArH) 7,95 (1H, d, ArH) 6,60 (1H, t, NH) 6,50 (1H, m, ArH) 4,40 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

ES 2 485 913 T3

213	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,55 (4H, m, 4xCH) 3,31 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,37 (2H, m, 2xCH) 2,02 (1H, a, CH) 1,09 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
214	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,60 (2H, m, 2xCH) 3,53 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,72 (2H, d, 2xCH) 2,03 (1H, a, CH) 1,70 (2H, m, 2xCH) 1,04 (6H, d, 2xCH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
215	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,34 (1H, a, NH), 8,62 (2H, d, ArH), 8,18 (1H, dd, ArH), 8,08 (1H, dd, ArH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,88 (1H, m, ArH), 7,78 (1H, dd, ArH), 4,91 (1H, a, CH), 4,08 (3H, m, CH+CH <sub>2</sub> ), 2,98 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,75 (H, a, CH), 1,58 (3H, a, 2xCH <sub>3</sub> ), 1,40 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,31 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
216	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,60 (2H, d, ArH), 8,17 (1H, dd, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 8,06 (1H, dd, ArH), 7,77 (1H, dd, ArH), 4,21 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,92 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 3,87 (2H, t, CH <sub>2</sub> ), 3,36 (1H, a, CH), 1,96 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 1,41 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,31 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
217	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,63 (3H, a, NH, ArH), 8,19 (3H, m, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 7,78 (1H, dd, ArH), 5,26 (1H, d, CH), 5,02 (1H, d, CH), 4,41 (1H, dd, CH), 4,27 (1H, dd, CH), 4,12 (1H, m, CH), 3,87 (1H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,76 (1H, a, CH), 2,36 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,40 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,31 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
218	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,35 (1H, a, NH), 10,08 (1H, a, NH), 8,70 (2H, d, ArH), 8,60 (2H, d, ArH), 8,45 (1H, dd, ArH), 8,19 (1H, dd, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 8,05 (1 H, m, ArH), 7,97 (1H, m, ArH), 7,82 (1H, dd, ArH), 4,17 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 4,12 (1H, s, CH), 2,73 (H, a, CH), 1,41 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,28 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ), 1,12 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
219	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,64 (1H, a, NH), 8,61 (2H, d, ArH), 8,18 (1H, dd, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,78 (1H, dd, ArH), 5,03 (1H, a, CH), 3,98 (9H, a, 4xCH <sub>2</sub> +CH), 3,48 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,77 (H, a, CH), 2,17 (4H, m, 1xCH <sub>2</sub> ), 1,41 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,30 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
220	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,64 (2H, d, ArH), 8,18 (1H, dd, ArH), 8,08 (1H, d, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,80 (1H, dd, ArH), 4,07 (10H, a, CH y CH <sub>2</sub> ), 3,65 (1H, a, CH), 2,77 (1 H, a, CH), 1,41 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 1,32 (2H, m, CH <sub>2</sub> ).
221	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH), 9,04 (1H, dd, ArH), 8,44 (1H, dd, ArH), 8,25 (2H, d, ArH), 8,19 (2H, d, ArH), 7,76 (1H, dd, ArH), 7,75 (2H, d, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,77 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
222	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 8,38 (1H, s, NH) 7,98 (1H, dd, ArH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,46 (3H, m, 3xArH) 7,26 (1H, dd, ArH) 7,01 (1H, dd, ArH) 5,35 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
223	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH)) 8,54 (1H, s, ArH) 8,36 (1H, d, ArH) 8,30 (1H, s, ArH) 8,08 (2H, d, 2xArH) 7,74 (3H, m, 3xArH) 7,64 (3H, m, 3xArH) 7,30 (1H, m, NH) 6,79 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
224	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,68 (3H, m, 3xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,02 (2H, d, 2xArH) 6,61 (2H, d, 2xArH) 6,47 (1H, m, ArH) 4,38 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 3,77 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,03 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
225	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,56 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,19 (1H, d, ArH) 7,07 (1H, m, ArH) 6,60 (1H, m, ArH) 6,52 (1H, d, ArH) 6,11 (1H, t, NH) 4,48 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 3,93 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
226	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,26 (2H, d, 2xArH) 7,02 (1H, m, ArH) 6,88 (1H, m, ArH) 6,61 (1H, m, ArH) 6,52 (1H, m, ArH) 6,30 (1H, t, NH) 4,45 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
227	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,62 (2H, d, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 6,89 (1H, t, NH) 6,82 (2H, a, NH <sub>2</sub> ) 6,59 (2H, d, 2xArH) 4,43 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
228	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,74 (1H, a, NH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,14 (1H, a, NH) 7,11 (2H, m, 2xArH) 7,02 (1H, d, ArH) 6,74 (1H, dd, ArH) 6,52 (1H, t, NH) 4,42 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
229	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 8,28 (2H, d, 2xArH) 7,93 (2H, d, 2xArH) 7,78 (1H, t, NH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 4,25 (1H, dd, ArH) 6,59 (1H, m, ArH) 7,58 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
230	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1 H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 4,37 (1H, a, CH) 3,96 (1H, d, CH) 3,81 (2H, m, 2xCH) 3,55 (1H, dd, CH) 3,49 (1H, a, CH) 3,78 (1H, dd, CH) 3,46 (1H, d, CH) 2,02 (1H, a, CH) 1,84 (1H, dd, CH) 1,62 (1H, d, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

ES 2 485 913 T3

231	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,30 (6H, m, 6xArH) 4,53 (1H, dd, CH) 3,95 (1H, dd, CH) 3,71 (1H, m, CH) 3,62 (2H, m, 2xCH) 2,89 (1H, d, CH) 2,76 (1H, d, CH) 2,23 (1H, m, CH) 2,05 (2H, m, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
232	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, m, ArH) 3,57 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,89 (2H, a, 2xCH) 2,57 (2H, m, 2xCH) 2,33 (1H, a, CH) 2,02 (1H, a, CH) 1,87 (2H, a, 2xCH) 1,73 (2H, a, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
233	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,70 (1H, a d, CH) 3,57 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,57 (2H, a, 2xCH) 2,35 (2H, a, 2xCH) 2,03 (1H, a, CH) 1,88 (2H, a, 2xCH) 1,74 (2H, a, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
234	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,65 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,54 (4H, a, 4xCH) 1,98 (5H, a, 5xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
235	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,60 (1H, d, ArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, dd, 2xArH) 6,96 (1H, dd, ArH) 6,66 (1H, d, ArH) 5,90 (1H, t, NH) 4,33 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 3,21 (4H, a m, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,37 (4H, a m, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,18 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
236	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,54 (2H, d, 2xArH) 7,48 (1H, d, ArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,09 (1H, dd, ArH) 6,59 (1H, d, ArH) 6,09 (1H, t, NH) 4,35 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 3,70 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,80 (4H, 2xCH <sub>2</sub> )
237	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,62 (1H, d, ArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, dd, ArH) 6,99 (1H, dd, ArH) 6,67 (1H, d, ArH) 5,95 (1H, t, NH) 4,34 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 3,66 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 3,17 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
238	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH) 8,02 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,62 (2H, d, 2xArH) 7,31 (3H, m, 3xArH) 7,05 (2H, d, 2xArH) 9,56 (1H, m, ArH) 5,23 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
239	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH) 9,23 (1H, dd, ArH) 8,48 (1H, dd, ArH) 8,22 (2H, d, 2xArH) 8,18 (1H, dd, ArH) 8,06 (2H, d, 2xArH) 7,75 (2H, m, 2xArH) 7,42 (1H, dd, ArH) 2,05 (1H, a, CH) 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
240	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,58 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,93 (2H, m, 2xCH) 2,28 (1H, m, CH) 2,02 (3H, m, 3xCH) 1,80 (2H, m, 2xCH) 1,49 (2H, m, 2xCH) 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
241	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, m, ArH) 3,56 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,15 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 2,65 (4H, m, 4xCH) 2,44 (4H, a, 4xCH) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
242	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, m, ArH) 4,53 (1H, s, OH) 3,53 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,47 (1H, m, CH) 2,70 (2H, m, 2xCH) 2,09 (2H, m, 2xCH) 2,03 (1H, a, CH) 1,72 (2H, m, 2xCH) 1,38 (2H, m, 2xCH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
243	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, m, ArH) 4,02 (1H, s, OH) 3,52 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,91 (2H, a, 2xCH) 2,02 (1H, a, CH) 1,90 (2H, a, 2xCH) 1,66 (2H, a, 2xCH) 1,25 (3H, a, 3xCH) 1,03 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
244	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH) 7,94 (3H, m, 3xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,49 (2H, d, 2xArH) 7,38 (1H, m, ArH) 7,26 (1H, m, ArH) 7,17 (1H, t, NH) 6,54 (1H, d, ArH) 6,48 (1H, m, ArH) 4,56 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
245	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH) 7,97 (2H, m, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, m, ArH) 6,74 (1H, t, NH) 6,31 (2H, d, 2xArH) 4,34 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
246	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, d, ArH) 6,89 (2H, m, 2xArH) 6,62 (1H, m, ArH) 6,06 (1H, a, NH) 4,49 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
247	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,32 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,87 (2H, a, d, 2xCH) 2,47 (4H, q, bajo el pico de DMSO-d <sub>6</sub> , 2xCH <sub>2</sub> ) 1,97 (3H, m, 3xCH) 1,61 (3H, a m, 3xCH) 1,43 (2H, m, 2xCH) 0,93 (6H, t, 2xCH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
248	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,55 (2H, d, 2xArH) 7,26 (2H, m, 2xArH) 6,87 (3H, a m, 2xArH+NH) 4,52 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 1,99 (1H, a, CH) 0,80 (4H, 2xCH <sub>2</sub> )
249	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,72 (1H, a, NH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,10 (1H, a, NH) 7,03 (2H, m, 2xArH) 6,96 (1H, s, ArH) 5,89 (1H, t, NH) 4,51 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,22 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

## ES 2 485 913 T3

251	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 8,03 (2H, d, 2xArH) 7,99 (1H, s, NH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,64 (2H, d, 2xArH) 7,56 (1H, m, ArH) 7,48 (1H, d, ArH) 7,38 (2H, m, NH + ArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 7,21 (1H, ddd, ArH) 5,27 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 1,98 (1H, a, CH) 0,79 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
252	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 9,86 (1H, a, NH) 7,92 (2H, d, 2xArH) 7,55 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,06 (1H, dd, ArH) 3,85 (1H, m, CH) 3,77 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,09 (5H, m, 5xCH) 2,93 (2H, m, 2xCH) 2,75 (1H, q, CH) 2,21 (2H, q, 2xCH) 1,28 (6H, t, 2xCH <sub>3</sub> ) 1,21 (1H, s, CH) 1,12 (2H, m, 2xCH) 0,87 (2H, m, 2xCH)
253	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 9,4 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,57 (2H, m, 2xArH) 7,49 (2H, d, 2xArH) 7,08 (1H, dd, ArH) 4,10 (1H, s, CH) 3,91 (1H, d, CH) 3,78 (1H, d, CH) 3,55 (1H, s, CH) 3,38 (1H, a, CH) 3,22 (3H, m, 3xCH) 3,02 (1H, m, CH) 2,81 (1H, dd, CH) 2,10 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 1,37 (3H, t, CH <sub>3</sub> ) 1,18 (3H, m, 3xCH) 0,91 (2H, m, 2xCH)
254	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,07 (1H, a, NH) 7,99 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,44 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,64 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 4,15 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,86 (2H, t, CH <sub>2</sub> ) 3,34 (2H, t, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
255	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,69 (3H, m, 2xArH+NH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,14 (1H, dd, ArH) 7,03 (1H, a, NH) 7,00 (1H, d, ArH) 6,85 (1H, d, ArH) 5,84 (1H, t, NH) 4,47 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
256	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 6,88 (2H, m, 2xArH) 6,45 (1H, t, NH) 4,43 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,21 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
257	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH) 7,92 (2H, d, 2xArH) 7,87 (1H, d, ArH) 7,66 (3H, m, 3xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,40 (1H, t, NH) 7,25 (1H, dd, ArH) 4,62 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 1,99 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
258	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,57 (1H, dd, ArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,45 (1H, m, ArH) 7,37 (1H, dd, ArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 6,70 (1H, t, NH) 4,53 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 1,99 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
259	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,03 (1H, a, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, dd, ArH) 6,86 (1H, dd, ArH) 6,69 (1H, d, ArH) 6,50 (1H, m, ArH) 6,13 (1H, t, NH) 4,41 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,13 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
260	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 3,081 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,62 (4H, s, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 1,76 (4H, s, 2xCH <sub>2</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
261	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,04 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,05 (2H, m, 2xArH) 6,59 (2H, dd, 2xArH) 6,51 (1H, m, ArH) 6,39 (1H, t, NH) 4,36 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
263	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,11 (2H, a, CH <sub>2</sub> ) 2,88 (1H, m, CH) 2,70 (1H, m, CH) 2,59 (1H, 111, CH) 2,52 (1H, m, CH) 2,38 (18, m, CH) 2,18 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 1,90 (1H, m, CH) 1,68 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
264	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,98 (1H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,49 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,72 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,91 (2H, t, CH <sub>2</sub> ) 2,74 (2H, t, CH <sub>2</sub> ) 2,27 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
265	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,77 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,45 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,13 (2H, d, ArH) 7,24 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 3,67 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,37 (2H, a, 2xCH, bajo el pico de NH <sup>+</sup> ) 3,07 (2H, m, 2xCH) 2,85 (1H, m, CH) 2,00 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
266	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,41 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,80 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,48 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,01 (1H, a, CH) 1,56 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 1,43 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
267	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 7,94 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,29 (2H, d, ArH), 7,27 (1H, dd, ArH), 3,92 (6H, m, 3xCH <sub>2</sub> ), 3,26 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,17 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
278	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,76 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 7,03 (2H, d, 2xArH) 4,96 (1H, m, CH) 3,80 (2H, t, 2xCH) 3,74 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,13 (2H, t, 2xCH) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
279	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,05 (1H, a, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,43 (2H, d, 2xArH) 7,37 (1H, d, NH) 7,28 (1H, dd, ArH) 4,08 (1H, m, CH) 3,63 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,51 (2H, m, 2xCH) 2,88 (2H, m, 2xCH) 2,00 (1H, a, CH) 1,37 (9H, s, 3xCH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
280	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,72 (1H, m, CH) 4,60 (1H, m, CH) 3,60 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,72 (1H, m, CH) 2,43 (1H, m, CH) 2,29 (1H, m, CH) 2,01 (1H, a, CH) 1,77 (1H, m, CH) 1,51 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )

ES 2 485 913 T3

281	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,54 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,22 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,67 (2H, m, 2xCH) 2,14 (2H, m, 2xCH) 2,01 (1H, a, CH) 1,84 (2H, m, 2xCH) 1,44 (2H, m, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
282	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,55 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,43 (2H, q, CH <sub>2</sub> ) 3,28 (1H, m, CH) 2,71 (2H, m, 2xCH) 2,12 (2H, m, 2xCH) 2,01 (1H, a, CH) 1,83 (2H, m, 2xCH) 1,44 (2H, m, 2xCH) 1,09 (3H, t, CH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
283	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,14 (1H, a, NH) 8,06 (2H, d, 2xArH) 7,72 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,31 (1H, dd, ArH) 4,83 (2H, q, CH <sub>2</sub> ) 4,15 (1H, m, CH) 3,87 (1H, m, CH) 3,79 (1H, m, CH) 3,66 (1H, m, CH) 3,44 (1H, m, CH) 3,12 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,40 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,00 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
284	<sup>1</sup> H-RMN( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ): 11,02 (1H, a, NH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, d, ArH), 7,65 (1H, dd, ArH), 7,55 (1H, d, ArH), 7,21 (1H, d, ArH), 7,15 (2H, d, ArH), 6,58 (2H, d, ArH), 4,34 (2H, d, 2xCH), 4,08 (3H, m, 2xCH+CH), 3,78 (2H, t, 2xCH), 3,16 (2H, d, 2xCH), 2,01 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
291	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 9,39 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,58 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,06 (1H, dd, ArH) 3,90 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,76 (2H, m, 2xCH) 3,28 (2H, m, 2xCH) 3,18 (1H, m, CH) 2,21 (7H, a, s, 2xCH <sub>3</sub> + CH) 1,16 (2H, m, 2xCH) 0,90 (2H, m, 2xCH)
298	( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) 8,82 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,59 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,07 (1H, dd, ArH) 3,90 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,78 (2H, m, 2xCH) 3,53 (2H, m, 2xCH) 3,08 (1H, m, CH) 2,99 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,50 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 1,17 (2H, m, 2xCH) 0,91 (2H, m, 2xCH)
299	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,44 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,62 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,48 (2H, a, 2xCH) 3,39 (1H, a, CH) 3,19 (2H, a, 2xCH) 2,83 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,81 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,02 (1H, a, NH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
300	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,45 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,66 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,57 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 3,39 (1H, m, CH) 2,90 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,24 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
301	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH) 8,02 (2H, d, 2xArH) 7,71 (2H, m, 2xArH) 7,62 (2H, d, 2xArH) 7,31 (1H, d, ArH) 7,29 (2H, d, 2xArH) 7,07 (2H, d, 2xArH) 5,23 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,94 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,03 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
302	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,00 (1H, a, NH) 8,37 (1H, d, ArH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 6,79 (1H, t, NH) 6,02 (1H, d, ArH) 4,37 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
303	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,45 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 3,68 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,51 (2H, m, 2xCH) 3,33 (2H, m, 2xCH) 2,03 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
304	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 3,90 (1H, a, NH) 3,83 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 3,48 (1H, m, CH) 3,34 (1H, m, CH) 3,26 (1H, m, CH) 3,05 (1H, m, CH) 2,94 (1H, m, CH) 2,28 (1H, m, CH) 2,03 (2H, a+m, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
305	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, d, ArH) 4,68 (1H, a, OH) 4,22 (1H, m, CH) 3,66 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 2,72 (1H, m, CH) 2,64 (1H, m, CH) 2,46 (1H, m, CH) 2,37 (1H, m, CH) 2,02 (2H, a+m, 2xCH) 1,58 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
306	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 8,68 (1H, m, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,86 (1H, a, NH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,63 (1H, d, ArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, d, ArH) 7,22 (1H, m, ArH) 7,20 (1H, a, NH) 6,65 (1H, d, ArH) 6,54 (1H, m, ArH) 4,51 (2H, d, CH <sub>2</sub> ) 2,02 (1H, a, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
307	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, d, ArH) 4,68 (1H, a, OH) 4,22 (1H, m, CH) 3,66 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 2,72 (1H, m, CH) 2,64 (1H, m, CH) 2,46 (1H, m, CH) 2,37 (1H, m, CH) 2,02 (2H, a+m, 2xCH) 1,58 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
310	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 6,74 (1H, d, NH) 3,53 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,79 (2H, m, 2xCH) 2,02 (3H, m, 3xCH) 1,70 (2H, m, 2xCH) 1,42 (2H, m, 2xCH) 1,37 (9H, s, 3xCH <sub>3</sub> ) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
311	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,99 (1H, a, NH) 7,99 (2H, d, 2xArH) 7,70 (3H, m, 2xArH+NH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 3,64 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,18 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 2,96 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,60 (2H, m, CH <sub>2</sub> ) 2,03 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> )
312	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,98 (1H, a, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (3H, m, 2xArH+NH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,81 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,08 (1H, m, CH) 2,02 (1H, a, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ) 0,37 (2H, m, 2xCH) 0,28 (2H, m, 2xCH)

325	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,82 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,74 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 7,13 (2H, d, ArH), 4,52 (1H, t, CH), 4,30 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 4,23 (2H, m, 2xCH), 3,92 (1H, m, CH), 3,12 (1H, m, CH), 2,01 (1H, a, CH), 0,80 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
326	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,81 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,38 (1H, t, CH), 4,21 (1H, m, CH), 4,10 (1H, m, CH), 3,92 (1H, m, CH), 3,59 (4H, t, 2xCH <sub>2</sub> ), 3,17 (1H, m, CH), 2,33 (4H, a, 2xCH <sub>2</sub> ), 1,99 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
327	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,08 (1H, a, NH), 8,10 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,74 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,37 (1H, t, CH), 4,15 (1H, m, CH), 4,09 (1H, m, CH), 3,86 (1H, m, CH), 3,10 (1H, m, CH), 2,10 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 2,01 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
328	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,09 (1H, a, NH), 8,10 (2H, d, ArH), 7,81 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 4,66 (1H, t, CH), 4,58 (1H, t, CH), 4,39 (1H, t, CH), 4,23 (1H, t, CH), 3,88 (1H, m, CH), 2,01 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
329	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,43 (1H, t, CH), 4,15 (1H, t, CH), 4,07 (1H, m, CH), 4,00 (1H, m, CH), 3,71 (1H, m, CH), 3,17 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 2,15 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 2,03 (1H, a, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
330	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,01 (1H, a, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,04 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 3,77 (2H, a, CH <sub>2</sub> ), 2,02 (1H, a, CH), 1,27 (6H, s, 2xCH <sub>3</sub> ), 0,81 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).
331	( <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,06 (1H, a, NH), 8,18 (3H, d, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,75 (2H, d, ArH), 7,66 (1H, s, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,03 (1H, a, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH <sub>2</sub> ).

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

### Ejemplo 1. Ensayos *in vitro*

5

#### Ejemplos 1.1 Ensayo de inhibición de JAK1

Se adquirió el dominio catalítico de JAK1 humana recombinante (aminoácidos 850-1154; número de catálogo 08-144) de Carna Biosciences. Se incubaron 10 ng de JAK1 con 12,5 µg de sustrato de poliGT (número de catálogo de Sigma P0275) en tampón de reacción de cinasa (Tris-HCl 15 mM pH 7,5, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,01%, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP no radiactivo 2 µM, 0,25 µCi de 33P-gamma-ATP (GE Healthcare, número de catálogo AH9968), concentraciones finales) con o sin 5 µl que contenían compuesto de prueba o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 25 µl, en una placa de 96 pocillos de polipropileno (Greiner, fondo en V). Después de 45 min a 30°C, se detuvieron las reacciones mediante adición de 25 µl/pocillo de ácido fosfórico 150 mM. Se transfirieron todas las reacciones de cinasa terminadas a placas de filtro de 96 pocillos previamente lavadas (ácido fosfórico 75 mM) (número de catálogo de Perkin Elmer 6005177) usando un colector de células (Perkin Elmer). Se lavaron las placas 6 veces con 300 µl por pocillo de una disolución de ácido fosfórico 75 mM y se selló el fondo de las placas. Se añadieron 40 µl/pocillo de Microscint-20, se selló la parte superior de las placas y se realizó la lectura usando el instrumento Topcount (Perkin Elmer). Se calculó la actividad cinasa restando las cuentas por minuto (cpm) obtenidas en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de las cpm obtenidas en presencia de vehículo. Se determinó la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir esta actividad como:

Inhibición en porcentaje = ((cpm determinadas para muestra con compuesto de prueba presente - cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo) dividido entre (cpm determinadas en presencia de vehículo - cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo)) \* 100%.

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos permitiendo someter a prueba los efectos dosis-respuesta en el ensayo de JAK1 y el cálculo de la CI<sub>50</sub> para cada compuesto. Se sometió a prueba cada compuesto de manera rutinaria a una concentración de 20 µM seguido por una dilución en serie de 1/3, 8 puntos (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) en una concentración final de DMSO al 1%. Cuando aumentó la potencia de la serie de compuestos, se prepararon más diluciones y/o se redujo la concentración superior (por ejemplo 5 µM, 1 µM).

Puntuación semicuantitativa:

35

\* >1000 nM

\*\* 501-1000 nM

40

\*\*\* 101-500 nM



\*\*\*\* &lt;100 nM

TABLA III: Valores de  $CI_{50}$  de JAK1 de compuestos

N.º de comp.	JAK1
1	***
2	***
3	***
4	**
5	*
6	*
7	****
8	*
9	*
10	****
11	***
12	****
13	****
14	***
15	****
17	****
18	****
19	****
20	***
21	****
22	***
23	****
24	***
25	****
26	***
27	***
28	***
29	****

N.º de comp.	JAK1
30	****
31	****
32	**
33	****
34	***
35	***
36	****
37	****
38	***
39	****
40	****
41	****
42	***
43	***
44	**
45	***
46	****
47	***
48	****
49	****
50	****
51	****
52	****
53	***
54	****
55	***
56	****
57	****

58	****
59	****
60	****
61	*
62	****
63	***
64	****
65	***
66	****
67	***
68	***
69	***
70	***
71	****
72	****
73	***
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	****
80	***
81	***
85	****
86	****
87	****
88	****
89	****
90	****
92	****
93	***
94	***
95	*

96	****
97	****
98	****
99	****
100	****
101	***
102	***
103	*
104	****
105	***
106	****
107	****
108	****
109	****
110	***
111	****
112	*
113	****
114	****
115	****
116	****
117	*
118	****
119	****
120	****
121	****
122	****
123	****
124	****
125	****
126	***
127	***
128	**
129	*

130	*
131	***
132	***
133	***
134	****
135	***
136	***
137	****
138	****
139	**
140	***
141	***
142	***
143	***
144	****
145	****
146	****
147	***
148	****
149	***
150	****
151	***
152	***
153	***
154	***
155	*
156	****
157	****
158	***
159	***
160	***
161	**
162	*
163	****

164	****
165	***
166	****
167	***
168	****
169	****
170	**
171	***
172	**
173	*
174	*
175	****
176	****
177	****
178	****
179	****
180	***
181	***
182	****
183	****
184	*
185	****
187	**
188	*
189	****
190	****
191	*
192	****
193	*
194	***
195	***
196	****
197	****
198	****

199	****
200	****
201	****
202	****
203	****
204	****
205	***
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	***
214	***
215	****
216	***
217	***
218	***
219	*
220	***
221	****
222	****
223	****
224	****
225	****
226	****
227	****
228	****
229	****
230	***
231	****
232	****

233	****
234	****
235	****
236	****
237	***
238	****
239	****
240	****
241	****
242	***
243	***
244	****
245	****
246	****
247	*
248	***
249	****
250	***
266	****
267	****
268	****
269	***
270	****
271	****
272	****
273	****
274	***
275	****
276	****
277	****
278	****
279	***
280	****
281	****

282	***
283	*
284	****
285	***
286	***
287	****
288	****
289	****
290	***
292	****
293	****
294	***
295	***
296	***
297	****
298	*
299	**
300	*
301	****
302	****
303	****
304	****
305	***
306	****
307	***

308	***
309	***
310	****
311	***
312	***
313	****
314	***
315	***
316	****
317	****
318	***
319	****
320	***
321	****
322	*
323	**
324	*
325	****
326	***
327	***
328	****
329	***
330	****
331	***

Ejemplo 1.2 Ensayo de inhibición de JAK2

5 Se adquirió el dominio catalítico de JAK2 humana recombinante (aminoácidos 808-1132; número de catálogo PV4210) de Invitrogen, se incubaron 0,025 mU de JAK2 con 2,5 µg de sustrato de poliGT (número de catálogo de Sigma P0275) en tampón de reacción de cinasa (MOPS 5 mM pH 7,5, MgAc 9 mM, EDTA 0,3 mM, Brij al 0,06% y DTT 0,6 mM, ATP no radiactivo 1 µM, 0,25 µCi de 33P-gamma-ATP (GE Healthcare, número de catálogo AH9968) 10 concentraciones finales) con o sin 5 µl que contenían compuesto de prueba o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 25 µl, en una placa de 96 pocillos de polipropileno (Greiner, fondo en V). Después de 90 min a 30°C, se detuvieron las reacciones mediante adición de 25 µl/pocillo de ácido fosfórico 150 mM. Se transfirieron todas las reacciones de cinasa terminadas a placas de filtro de 96 pocillos previamente lavadas (ácido fosfórico 75 mM) (número de catálogo de Perkin Elmer 6005177) usando un colector de células (Perkin Elmer). Se

5 lavaron las placas 6 veces con 300 µl por pocillo de una disolución de ácido fosfórico 75 mM y se selló el fondo de las placas. Se añadieron 40 µl/pocillo de Microscint-20, se selló la parte superior de las placas y se realizó la lectura usando el instrumento Topcount (Perkin Elmer). Se calculó la actividad cinasa restando las cuentas por minuto (cpm) obtenidas en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de las cpm obtenidas en presencia de vehículo. Se determinó la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir esta actividad como:

10 Inhibición en porcentaje = ((cpm determinadas para muestra con compuesto de prueba presente - cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo) dividido entre (cpm determinadas en presencia de vehículo - cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo)) \* 100%.

15 Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos permitiendo someter a prueba los efectos dosis-respuesta en el ensayo de JAK2 y el cálculo de la CI<sub>50</sub> para cada compuesto. Se sometió a prueba cada compuesto de manera rutinaria a una concentración de 20 µM seguido por una dilución en serie de 1/3, 8 puntos (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) en una concentración final de DMSO al 1%. Cuando aumentó la potencia de la serie de compuestos, se prepararon más diluciones y/o se redujo la concentración superior (por ejemplo 5 µM, 1 µM).

Puntuación semicuantitativa:

20 # >1000 nM

## 501-1000 nM

### 101-500 nM

25 #### <100 nM

TABLA IV: Valores de CI<sub>50</sub> de JAK2 de compuestos

N.º de comp.	JAK2
1	##
3	#
7	###
10	###
12	####
13	####
14	##
15	####
17	###
18	#
19	###

N.º de comp.	JAK2
20	##
21	###
22	###
23	###
24	###
25	###
26	###
27	##
28	#
29	###
30	####

30

31	###
32	#
33	####
36	####
37	####
39	####
40	####
41	###
46	###
48	###
49	###
50	####
51	####
52	####
54	####
56	###
57	####
58	###
59	####
60	####
62	####
66	###
71	##
72	####
74	###
75	###
76	####
77	###
78	####
85	###
87	####
88	###
90	##
92	###

96	####
97	####
98	###
99	####
100	####
104	###
107	####
108	####
109	####
111	###
114	###
115	###
116	###
119	###
121	####
156	####
163	####
176	####
196	###
197	####
198	####
199	###
200	####
201	###
202	####
203	###
204	###
205	##
206	###
207	####
208	####
209	###
210	###
211	####

212	####
213	###
214	###
215	###
216	###
217	##
218	###
219	#
220	##
221	###
222	###
223	##
224	####
225	####
226	####
227	####
228	####
229	####
230	###
231	###
232	###
233	####
234	####
235	###
236	####
237	##
238	####
239	###
240	####
241	###
242	##
243	##
244	####
245	####

246	####
247	#
248	###
249	###
250	##
251	###
253	##
254	##
255	##
256	###
257	####
258	####
259	###
260	###
261	###
262	###
263	###
264	###
265	###
266	###
267	###
268	###
269	#
270	###
271	####
272	###
273	####
274	##
275	###
276	###
277	###
278	###
279	#
280	####



281	#
282	#
283	#
284	##
285	#
286	##
287	##
288	###
289	##
290	#
292	###
293	#
294	#
295	#
296	##
297	####
298	#
299	#
300	#
301	####
302	####
303	###
304	####
305	#
306	####
307	#

308	#
309	##
310	#
311	###
312	###
313	###
314	#
315	###
316	###
317	####
318	###
319	###
320	###
321	###
322	#
323	##
324	#
325	###
326	#
327	#
328	####
329	#
330	###
331	####

*Ejemplo 1.3 Ensayo de inhibición de JAK3*

5 Se adquirió el dominio catalítico de JAK3 humana recombinante (aminoácidos 781-1124; número de catálogo PV3855) de Invitrogen. Se incubaron 0,025 mU de JAK3 con 2,5 µg de sustrato de poliGT (número de catálogo de Sigma P0275) en tampón de reacción de cinasa (Tris 25 mM pH 7,5, EGTA 0,5 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,5 mM, fosfato de b-glicerol 5 mM, Triton X-100 al 0,01%, ATP no radiactivo 1 µM, 0,25 µCi de 33P-gamma-ATP (GE Healthcare, número de catálogo AH9968) concentraciones finales) con o sin 5 µl que contenían compuesto de prueba o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 25 µl, en una placa de 96 pocillos de polipropileno (Greiner,

10

fondo en V). Después de 105 min a 30°C, se detuvieron las reacciones mediante adición de 25 µl/pocillo de ácido fosfórico 150 mM. Se transfirieron todas las reacciones de cinasa terminadas a placas de filtro de 96 pocillos previamente lavadas (ácido fosfórico 75 mM) (número de catálogo de Perkin Elmer 6005177) usando un colector de células (Perkin Elmer). Se lavaron las placas 6 veces con 300 µl por pocillo de una disolución de ácido fosfórico 75 mM y se selló el fondo de las placas. Se añadieron 40 µl/pocillo de Microscint-20, se selló la parte superior de las placas y se realizó la lectura usando el instrumento Topcount (Perkin Elmer). Se calculó la actividad cinasa restando las cuentas por minuto (cpm) obtenidas en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de las cpm obtenidas en presencia de vehículo. Se determinó la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir esta actividad como:

Inhibición en porcentaje = ((cpm determinadas para muestra con compuesto de prueba presente - cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo) dividido entre (cpm determinadas en presencia de vehículo - cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo)) \* 100%.

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos permitiendo someter a prueba los efectos dosis-respuesta en el ensayo de JAK3 y el cálculo de la CI<sub>50</sub> para cada compuesto. Se sometió a prueba cada compuesto de manera rutinaria a una concentración de 20 µM seguido por una dilución en serie de 1/3, 8 puntos (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) en una concentración final de DMSO al 1%. Cuando aumentó la potencia de la serie de compuestos, se prepararon más diluciones y/o se redujo la concentración superior (por ejemplo 5 µM, 1 µM).

Puntuación semicuantitativa:

+ >1000 nM

++ 501-1000 nM

+++ 101-500 nM

++++ <100 nM

N/D – no disponible

TABLA V: Valores de CI<sub>50</sub> de JAK3 de compuestos

N.º de comp.	JAK3
1	+
3	+
10	+
12	++++
13	+
15	+++
17	+
18	+
19	+
29	+

N.º de comp.	JAK3
30	+
33	+
36	+++
37	++
39	+
40	++
42	+
43	+
46	+
48	+

49	+
50	+++
51	++
52	++
54	+
56	+
57	++
58	+
59	+
60	+++
62	+++
66	+
71	+
72	++
74	+
75	+
76	+++
77	+
78	+++
85	+
87	+++
88	+
90	+
92	++
96	+
97	+++
98	+
99	+++
100	+
104	+
107	+
108	+
109	++
111	++

114	+
116	++
119	+
121	++
125	++++
156	+++
163	+++
176	++++
189	++
192	+++
200	+++
215	++++
234	+++
240	++
271	+++
302	+++
306	++++
317	+
319	+++
325	++
328	+++
330	+++

*Ejemplo 1.4 Ensayo de inhibición de TYK2*

Se adquirió el dominio catalítico de TYK2 humana recombinante (aminoácidos 871-1187; número de catálogo 08-147) de Carna biosciences. Se incubaron 5 ng de TYK2 con 12,5 µg de sustrato de poliGT (número de catálogo de Sigma P0275) en tampón de reacción de cinasa (Hepes 25 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,2 mM, NP-40 al 0,1%, ATP no radiactivo 0,1 µM, 0,125 µCi de 33P-gamma-ATP (GE Healthcare, número de catálogo AH9968) concentraciones finales) con o sin 5 µl que contenían compuesto de prueba o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 25 µl, en una placa de 96 pocillos de polipropileno (Greiner, fondo en V). Después de 90 min a 30°C, se detuvieron las reacciones mediante adición de 25 µC/pocillo de ácido fosfórico 150 mM. Se transfirieron todas las reacciones de cinasa terminadas a placas de filtro de 96 pocillos previamente lavadas (ácido fosfórico 75 mM) (número de catálogo de Perkin Elmer 6005177) usando un colector de células (Perkin Elmer). Se lavaron las placas 6 veces con 300 µl por pocillo de una disolución de ácido fosfórico 75 mM y se selló el fondo de las placas. Se añadieron 40 µl/pocillo de Microscint-20, se selló la parte superior de las placas y se realizó la lectura usando el instrumento Topcount (Perkin Elmer). Se calculó la actividad cinasa restando las cuentas por minuto (cpm) obtenidas en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de las cpm obtenidas en presencia de vehículo. Se determinó la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir esta actividad como:

Inhibición en porcentaje =  $\left( \frac{\text{cpm determinadas para muestra con compuesto de prueba presente} - \text{cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo}}{\text{cpm determinadas en presencia de vehículo} - \text{cpm determinadas para muestra con inhibidor de control positivo}} \right) * 100\%$ .

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos permitiendo someter a prueba los efectos dosis-respuesta en el ensayo de TYK2 y el cálculo de la CI<sub>50</sub> para cada compuesto. Se sometió a prueba cada compuesto de manera rutinaria a una concentración de 20 µM seguido por una dilución en serie de 1/3, 8 puntos (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) en una concentración final de DMSO al 1%. Cuando aumentó la potencia de la serie de compuestos, se prepararon más diluciones y/o se redujo la concentración superior (por ejemplo 5 µM, 1 µM).

Puntuación semicuantitativa:

- >1000 nM

-- 501-1000 nM

--- 101-500 nM

---- <100 nM

40 N/A – no disponible

Tabla VI: Valores de CI<sub>50</sub> de TYK2 de compuestos

N.º de comp.	TYK2
1	-
13	--
15	-
17	--
18	-
33	---
36	---
37	--
39	-
40	--
41	-
42	-
43	-

46	-
48	-
49	-
50	-
51	--
52	--
54	---
56	-
57	-
58	-
59	---
60	--
62	-
66	--
109	-
111	-
116	-
119	-
121	-
156	---
163	-
176	----
271	----
302	----
306	----
317	---
319	---

Ejemplo 2. Ensayos celulares

*Ejemplo 2.1 Ensayo de señalización de JAK-STAT:*

- 5 Se mantuvieron células HeLa en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero de ternero fetal inactivado por calor al 10%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Se usaron células HeLa a una confluencia del 70% para la transfección. Se transfectaron transitoriamente 20.000 células en 87 µl de medio de cultivo celular con 40 ng de indicador de pSTAT1(2)-luciferasa (Panomics), 8 ng de indicador de LacZ como
- 10 indicador de control interno y 52 ng de pBSK usando 0,32 µl de Jet-PEI (Polyplus) como reactivo de transfección por pocillo en un formato de placa de 96 pocillos. Tras una incubación durante la noche a 37°C, el 10% de CO<sub>2</sub>, se retiró el medio de transfección y se añadieron 75 µl de DMEM + suero de ternero fetal inactivado por calor al 1,5%. Se añadieron 15 µl de compuesto a una concentración de 6,7x durante 60 min y luego 10 µl de OSM humana (Peprotech) a una concentración final de 33 ng/ml.
- 15 Se sometieron a prueba todos los compuestos por duplicado empezando a partir de 20 µM seguido por una dilución en serie de 1/3, 8 dosis en total (20 µM - 6,6 µM - 2,2 µM - 740 nM - 250 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) en una concentración final de DMSO al 0,2%.
- 20 Después de una incubación durante la noche a 37°C, el 10% de CO<sub>2</sub>, se lisaron las células en 100 µl de tampón de lisis/pocillo (PBS, CaCl<sub>2</sub> 0,9 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, trehalosa al 5%, Tergitol NP9 al 0,025%, BSA al 0,15%).

Se usaron 40 µl de lisado celular para leer la actividad β-galactosidasa añadiendo 180 µl de disolución de βGal (30 µl de ONPG 4 mg/ml + 150 µl de tampón de β-galactosidasa (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,06 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,04 M, MgCl<sub>2</sub> 1 mM)) durante 20 min. Se detuvo la reacción mediante adición de 50 µl de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M. Se leyó la absorbancia a 405 nm.

5 Se midió la actividad luciferasa usando 40 µl de lisado celular más 40 µl de Steadilite® tal como se describe por el fabricante (Perkin Elmer), en el instrumento Envision (Perkin Elmer).

10 Se usaron 10 µM de un inhibidor de pan-JAK como control positivo (inhibición del 100%). Como control negativo, se usó DMSO al 0,5% (inhibición del 0%). Se usaron los controles positivo y negativo para calcular los valores de z' y de "inhibición en porcentaje" (PIN).

15 Inhibición en porcentaje = ((fluorescencia determinada en presencia de vehículo - fluorescencia determinada para muestra con compuesto de prueba presente) dividido entre (fluorescencia determinada en presencia de vehículo - fluorescencia determinada para muestra sin activador)) \* 100%

Se representaron gráficamente los valores de PIN para compuestos sometidos a prueba en curvas de dosis-respuesta y se derivaron los valores de CE<sub>50</sub>.

20 TABLA VII: Valores de CE<sub>50</sub> de señalización de STAT de compuestos

\* >1000 nM

\*\* 501-1000 nM

25 \*\*\* 101-500 nM

\*\*\*\* 1-100 nM

N.º de comp.	CE <sub>50</sub>
7	*
10	*
12	***
13	*
14	*
15	***
17	*
18	*

N.º de comp.	CE <sub>50</sub>
19	*
20	**
21	*
22	*
23	*
25	*
26	*
27	*

30

28	*
29	***
30	**
31	*
33	*
36	***
37	**
39	*
40	***
41	**
46	*
48	*
49	*
50	*
51	***
52	**
54	*
56	*
57	*
58	*
59	*
60	***
62	*
64	*
66	*
71	*
72	*
74	*
75	*
76	**

77	*
78	*
79	*
85	*
87	***
88	*
89	*
90	*
92	*
96	*
97	***
98	*
99	***
100	*
104	*
106	***
107	*
108	**
109	**
111	**
113	*
114	*
115	*
116	*
118	*
119	*
120	*
121	**
122	*
123	*

124	*
125	*
134	**
137	**
138	***
144	*
145	**
146	*
148	*
150	*
156	***
157	*
163	*
164	*
166	*
168	*
169	*
175	**
176	***
177	*
178	*
179	*
182	*
183	*
189	***
190	*
192	***
196	*
197	***
198	***

199	*
200	**
201	***
202	*
203	*
204	*
206	*
207	*
208	*
209	*
210	*
211	**
212	***
215	***
221	*
222	*
223	*
224	***
225	***
226	***
227	*
228	**
229	**
231	*
232	*
233	*
234	**
235	*
236	**
238	**



239	*
240	***
241	**
244	**
245	***
246	***
249	*
266	**
267	*
268	*
269	*
270	*
271	***
272	*
273	*
275	*
276	*
277	*
278	*
280	**
281	*
284	*
287	*

288	*
289	*
292	*
293	*
297	*
301	***
302	***
303	**
304	*
306	***
310	*
313	*
316	*
317	**
319	**
321	*
325	**
326	*
327	*
328	**
329	*
330	****

Ejemplo 2.2 Ensayo de señalización de OSM/IL-1 $\beta$

5 Se mostró que OSM y IL-1 $\beta$  regulan por incremento de manera sinérgica los niveles de MMP13 en la línea celular de condrosarcoma humano SW1353. Se sembraron las células en placas de 96 pocillos a 15.000 células/pocillo en un volumen de 120  $\mu$ l de DMEM (Invitrogen) que contenía FBS al 10% (v/v) y penicilina/estreptomicina al 1% (Invitrogen) y se incubaron a 37°C, el 5% de CO<sub>2</sub>. Se preincubaron las células con 15  $\mu$ l de compuesto en medio M199 con DMSO al 2% 1 h antes de la activación con 15  $\mu$ l de OSM y IL-1 $\beta$  para alcanzar OSM 25 ng/ml e IL-1 $\beta$  1 ng/ml y se midieron los niveles de MMP13 en medio condicionado 48 horas tras la activación. Se midió la actividad

10

de MMP13 usando un ensayo de actividad con captura de anticuerpo. Con este fin, se recubrieron placas de 384 pocillos (NUNC, 460518, placas MaxiSorb negras) con 35 µl de una disolución de anticuerpo anti-MMP13 humana 1,5 µg/ml (R&D Systems, MAB511) durante 24 horas a 4°C. Tras lavar los pocillos 2 veces con PBS + Tween al 0,05%, se bloquearon los sitios de unión restantes con 100 µl de leche desnatada en polvo al 5% (Santa Cruz, sc-2325, Blotto) en PBS durante 24 horas a 4°C. A continuación, se lavaron los pocillos 2 veces con PBS + Tween al 0,05% y se añadieron 35 µl de una dilución 1/10 de sobrenadante de cultivo que contenía MMP13 en tampón de bloqueo diluido 100 veces y se incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se lavaron los pocillos dos veces con PBS + Tween al 0,05% seguido por activación de MMP13 mediante adición de 35 µl de una disolución de acetato 4-aminofenilmercúrico (APMA) 1,5 mM (Sigma, A9563) e incubación a 37°C durante 1 hora. Se lavaron de nuevo los pocillos con PBS + Tween al 0,05% y se añadieron 35 µl de sustrato de MMP13 (Biomol, P-126, sustrato fluorogénico OmniMMP). Tras la incubación durante 24 horas a 37°C se midió la fluorescencia del sustrato convertido en un lector multidetector Wallac EnVision 2102 de Perkin Elmer (longitud de onda de excitación: 320 nm, longitud de onda de emisión: 405 nm).

Inhibición en porcentaje = ((fluorescencia determinada en presencia de vehículo - fluorescencia determinada para muestra con compuesto de prueba presente) dividido entre (fluorescencia determinada en presencia de vehículo - fluorescencia determinada para muestra sin activador)) \* 100%.

\* >1000 nM

\*\* 501-1000 nM

\*\*\* 1-500 nM

25 TABLA VIII: Valores de CE<sub>50</sub> de MMP13 de compuestos

N.º de comp.	CE <sub>50</sub>
7	*
10	*
12	*
13	*
15	*
17	*
18	*
19	*
21	*
22	*
23	*
24	*
25	*

N.º de comp.	CE <sub>50</sub>
26	*
27	*
28	*
29	*
30	*
31	*
32	*
33	*
36	**
37	*
39	*
40	***
41	**

46	*
48	*
49	*
50	*
51	*
52	*
54	*
56	*
57	*
58	**
59	*
60	**
62	*
64	*
66	*
71	*
72	**
74	*
75	**
76	***
77	***
78	**
79	**
85	*
87	**
88	*
89	*
90	*
92	*
96	*
97	**
98	*
99	***
100	*

104	*
106	***
107	*
108	**
109	**
111	*
113	*
114	**
115	*
116	*
118	*
119	*
120	*
121	*
122	*
123	*
124	*
125	*
134	*
137	*
138	*
144	*
145	*
146	*
148	*
150	*
163	*
164	*
166	*
168	*
169	*
175	***
176	***
177	*

178	*
182	*
183	*
189	*
190	*
192	**
196	*
197	*
198	*
199	*
200	*
201	**
202	*
207	*
208	*
209	*
210	***
211	**
212	***
215	*
221	*
222	*
223	*
224	*
225	***
226	**
227	**
228	***
229	**
231	***
233	**

234	***
236	***
238	*
240	*
241	*
244	**
245	*
246	**
266	*
267	*
270	*
271	**
273	*
275	*
276	*
280	*
287	*
289	*
292	*
297	*
301	*
302	*
304	*
306	**
316	*
317	*
319	*
325	**
328	*
330	**

*Ejemplo 2.3 Ensayo de proliferación de PBL*

5 Se estimularon linfocitos de sangre periférica (PBL) humanos con IL-2 y se midió la proliferación usando un ensayo de incorporación de BrdU. En primer lugar se estimularon los PBL durante 72 h con PHA para inducir receptor de IL-2, se sometieron a ayunas durante 24 h para detener la proliferación celular seguido por estimulación con IL-2 durante otras 72 h (incluyendo marcaje con BrdU de 24 h). Se preincubaron las células con compuestos de prueba 1 h antes de la adición de IL-2. Se cultivaron las células en RPM1 1640 que contenía FBS al 10% (v/v).

10 Ejemplo 3. Modelos *in vivo**Ejemplo 3.1 Modelo de AIC*15 *3.1.1 Materiales*

Se adquirieron adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de Freund (IFA) de Difco. Se obtuvieron colágeno bovino tipo II (CII), lipopolisacárido (LPS) y Enbrel de Chondrex (Isle d'Abeau, Francia); Sigma (P4252, l'Isle d'Abeau, Francia), Whyett (jeringa inyectable de 25 mg, Francia), Acros Organics (Palo Alto, CA), respectivamente. Todos los demás reactivos usados fueron de calidad para reactivo y todos los disolventes fueron de calidad analítica.

20 *3.1.2 Animales*

Se obtuvieron ratas Dark Agouti (macho, 7-8 semanas de edad) de Harlan Laboratories (Maison-Alfort, Francia). Se mantuvieron las ratas en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (0700 - 1900). Se mantuvo la temperatura a 22°C y se proporcionaron alimentos y agua a voluntad.

25 *3.1.3 Artritis inducida por colágeno (AIC)*

30 Un día antes del experimento, se preparó una disolución de CII (2 mg/ml) con ácido acético 0,05 M y se almacenó a 4°C. Justo antes de la inmunización, se mezclaron volúmenes iguales de adyuvante (IFA) y CII mediante un homogeneizador en un frasco de vidrio previamente enfriado en un baño de agua con hielo. Puede requerirse adyuvante adicional y homogenización prolongada si no se forma una emulsión. Se inyectaron 0,2 ml de la emulsión por vía intradérmica en la base de la cola de cada rata en el día 1, se realizó una segunda inyección intradérmica de refuerzo (disolución de CII a 2 mg/ml en CFA, 0,1 ml de solución salina) en el día 9. Este método de inmunización se modificó a partir de métodos publicados (Sims NA *et al.*, (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheum.* 50 2338-2346; Jou *et al.*, 2005).

35 *3.1.4 Diseño del estudio*

40 Se sometieron a prueba los efectos terapéuticos de los compuestos de prueba en el modelo de AIC de rata. Se dividieron aleatoriamente las ratas en grupos iguales y cada grupo contenía 10 ratas. Se inmunizaron todas las ratas en el día 1 y se les administró un refuerzo en el día 9. La dosificación terapéutica duró desde el día 16 hasta el día 30. Se trató el grupo de control negativo con vehículo (MC al 0,5%) y el grupo de control positivo con Enbrel (10 mg/kg, 3 veces por semana, s.c.). Normalmente se sometió a prueba un compuesto de interés a 3 dosis, por ejemplo, 3, 10, 30 mg/kg, v.o.

45 *3.1.5 Evaluación clínica de la artritis*

50 Se puntuó la artritis según el método de Khachigian 2006, Lin *et al* 2007 y Nishida *et al.* 2004. Se clasificó el hinchamiento de cada una de las cuatro patas con la siguiente puntuación para artritis: 0 – sin síntomas; 1 – enrojecimiento e hinchamiento leves, pero claro, de un tipo de articulación tal como el tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchamiento evidentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados; 2 – enrojecimiento e hinchamiento moderados de dos o más tipos de articulaciones; 3 – enrojecimiento e hinchamiento intensos de toda la pata incluyendo los dedos; 4 – extremidad con inflamación máxima con implicación de múltiples articulaciones (puntuación de artritis clínica acumulativa máxima de 16 por animal) (Nishida *et al.*, 2004).

55 *3.1.6 Cambio en el peso corporal (%) tras la aparición de la artritis*

60 Clínicamente, la pérdida de peso corporal está asociada con la artritis (Shelton *et al.*, 2005; Argiles *et al.*, 1998; Rall, 2004; Walsmith *et al.*, 2004). Por tanto, pueden usarse cambios en el peso corporal tras la aparición de la artritis como criterio de valoración no específico para evaluar el efecto de agentes terapéuticos en el modelo de rata. Se calculó el cambio en el peso corporal (%) tras la aparición de la artritis de la siguiente manera:

65

$$\text{Ratones: } \frac{\text{Peso corporal}_{(\text{semana } 6)} - \text{Peso corporal}_{(\text{semana } 5)}}{\text{Peso corporal}_{(\text{semana } 5)}} \times 100\%$$

$$\text{Ratas: } \frac{\text{Peso corporal}_{(\text{semana } 4)} - \text{Peso corporal}_{(\text{semana } 3)}}{\text{Peso corporal}_{(\text{semana } 3)}} \times 100\%$$

5 **3.1.7 Radiología**

Se obtuvieron radiografías de las patas traseras de cada animal individual. Se asignó un número de identidad enmascarado aleatorio a cada una de las radiografías y se clasificó la intensidad de la erosión ósea por dos personas que otorgan la puntuación independientes con el sistema de puntuación radiológico de Larsen de la siguiente manera: 0 – normal con contornos óseos intactos y espacio articular normal; 1 – anomalía ligera mostrando uno o dos cualesquiera de los huesos metatarsos exteriores una ligera erosión ósea; 2 – anomalía inicial clara mostrando de tres a cinco cualesquiera de los huesos metatarsos exteriores erosión ósea; 3 – anomalía media destructiva mostrando todos los huesos metatarsos exteriores así como uno o dos cualesquiera de los huesos metatarsos interiores erosiones óseas claras; 4 – anomalía destructiva intensa mostrando todos los huesos metatarsos erosión ósea clara y dejando al menos una de las articulaciones de metatarsos interiores completamente erosionadas algún contorno de articulación ósea parcialmente conservado; 5 – anomalía mutilante sin contornos óseos. Este sistema de puntuación es una modificación de Salvemini *et al.*, 2001; Bush *et al.*, 2002; Sims *et al.*, 2004; Jou *et al.*, 2005.

20 **3.1.8 Histología**

Tras los análisis radiológicos, se fijaron las patas traseras de ratones en formalina tamponada con fosfato al 10% (pH 7,4), se descalcificaron con un descalcificante óseo rápido para la histología fina (Laboratories Eurobio) y se incrustaron en parafina. Para garantizar una evaluación exhaustiva de las articulaciones artríticas, se cortaron al menos cuatro secciones en serie (5 µm de grosor) y cada serie de secciones tenían 100 µm entre ellas. Se tiñeron las secciones con hematoxilina y eosina (H&E). Se realizaron con doble ciego exámenes histológicos para determinar la inflamación sinovial y el daño al hueso y al cartílago. En cada pata, se evaluaron cuatro parámetros usando una escala de cuatro puntos. Los parámetros fueron infiltración celular, intensidad del paño, erosión del cartílago y erosión ósea. Se realizó la puntuación de la siguiente manera: 1 – normal, 2 – leve, 3 – moderada, 4 – marcada. Se sumaron estas cuatro puntuaciones entre sí y se representaron como una puntuación adicional, concretamente la “puntuación total de AR”.

**3.1.9 Análisis de microtomografía computerizada (µCT) del calcáneo (hueso del talón):**

35 La degradación de hueso observada en AR se produce especialmente en el hueso cortical y puede revelarse mediante análisis de µCT (Sims NA *et al.*, 2004; Oste L *et al.*, ECTC Montreal 2007). Tras la exploración y la reconstrucción del volumen en 3D del hueso calcáneo, se midió la degradación de hueso como el número de objetos diferenciados presentes por diapositiva, aislados *in silico* perpendiculares al eje longitudinal del hueso. Cuanto más degradado estaba el hueso, más objetos diferenciados se midieron. Se analizan 1000 diapositivas, distribuidas uniformemente a lo largo del calcáneo (separadas por aproximadamente 10,8 µm).

**3.1.10 Resultados**

45 Los siguientes compuestos fueron eficaces en todas las lecturas realizadas en el estudio de AIC de rata, con significación estadística en varias de las lecturas: 18, 37, 145, 176, 200, 215 y 330.

**Ejemplo 3.2 Modelo de choque séptico**

50 La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una rápida liberación de factor de necrosis tumoral soluble (TNF-alfa) en la periferia. Se usa este modelo para analizar bloqueadores prospectivos de la liberación de TNF *in vivo*.

Se trataron seis ratones hembra BALB/cJ (20 g) por grupo a la dosificación prevista una vez, v.o. Treinta minutos después, se inyectó por vía i.p. (15 µg/kg; *E. Coli* serotipo 0111:B4). Noventa minutos después, se sacrificaron los ratones y se extrajo sangre. Se determinaron los niveles de TNF alfa circulante usando kits de ELISA disponibles comercialmente. Se usó dexametasona (5 µg/kg) como compuesto antiinflamatorio de referencia. Se sometieron a prueba compuestos seleccionados a una o múltiples dosis, por ejemplo 3 y/o 10 y/o 30 mg/kg, v.o.

Los siguientes compuestos mostraron reducción estadísticamente significativa en la liberación de TNF (>50%) a 30 mg/kg v.o.: 12, 18, 36, 37, 52, 60, 74, 125, 148, 176, 197, 200, 207, 208, 215 y 229.

60

*Ejemplo 3.3 Modelo de MAB*

El modelo de MAB permite una rápida evaluación de la modulación de una respuesta inflamatoria de tipo AR mediante agentes terapéuticos (Kachigian LM. *Nature Protocols* (2006) 2512-2516: Collagen antibody-induced arthritis). A ratones DBA/J se les inyectó por vía i.v. un cóctel de AcM dirigidos contra colágeno II. Un día después, se inició el tratamiento con compuesto (vehículo: HP $\beta$ CD al 10% (v/v)). Tres días después, los ratones recibieron una inyección de LPS por vía i.p. (50  $\mu$ g/ratón), dando como resultado una rápida aparición de la inflamación. Se continuó el tratamiento con compuesto hasta 10 días tras la inyección de AcM. Se leyó la inflamación midiendo el hinchamiento de la pata y registrando la puntuación clínica de cada pata. Se presentó la puntuación de artritis clínica acumulativa de cuatro extremidades para mostrar la intensidad de la inflamación. Se aplica un sistema de puntuación a cada extremidad usando una escala de 0-4, siendo 4 la inflamación más intensa.

0 Libre de síntomas

15 1 Enrojecimiento e hinchamiento leves, pero claros, de un tipo de articulación tal como el tobillo o la muñeca o enrojecimiento e hinchamiento evidentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados

20 2 Enrojecimiento e hinchamiento moderados de dos o más tipos de articulaciones

3 Enrojecimiento e hinchamiento intensos de toda la pata incluyendo los dedos

4 Extremidad con inflamación máxima con implicación de múltiples articulaciones

25 Los siguientes compuestos, dosificados v.o. a 30 mg/kg, redujeron la puntuación clínica con significación estadística a 30 mg/kg y redujeron significativamente la inflamación a dosis de 30 mg/kg: 36, 37, 176.

*Ejemplo 3.4 Modelos de oncología*

30 Wernig *et al.* *Cancer Cell* 13, 311, 2008 y Geron *et al.* *Cancer Cell* 13, 321, 2008 describen modelos *in vitro* e *in vivo* para validar la eficacia de moléculas pequeñas frente a enfermedades mieloproliferativas impulsadas por JAK2.

*Ejemplo 3.5 Modelo de EII de ratón*

35 Wirtz *et al.* 2007 describen modelos *in vitro* e *in vivo* para validar la eficacia de moléculas pequeñas frente a EII.

*Ejemplo 3.6 Modelo de asma de ratón*

40 Nials *et al.*, 2008; Ip *et al.* 2006; Pernis *et al.*, 2002; Kudlacz *et al.*, 2008 describen modelos *in vitro* e *in vivo* para validar la eficacia de moléculas pequeñas frente al asma.

Ejemplo 4. Modelos de toxicidad, DMPK y seguridad*Ejemplo 4.1 Solubilidad termodinámica*

45 Se prepara una disolución de 1 mg/ml del compuesto de prueba en un tampón fosfato 0,2 M pH 7,4 o un tampón citrato 0,1 M pH 3,0 a temperatura ambiente en un vial de vidrio.

50 Se voltean las muestras en un agitador rotativo STR 4 (Stuart Scientific, Bibby) a una velocidad de 3,0 a temperatura ambiente durante 24 horas.

Tras 24 horas, se transfieren 800  $\mu$ l de la muestra a un tubo eppendorf y se centrifugaron durante 5 min a 14000 rpm. Entonces se transfieren 200  $\mu$ l del sobrenadante de la muestra a una placa de solubilidad MultiscreenR (Millipore, MSSLBPC50) y se filtra el sobrenadante (10-12" de Hg) con ayuda de un colector de vacío al interior de una placa de 96 pocillos con fondo en V de polipropileno Greiner (n.º de cat. 651201). Se diluyen 5  $\mu$ l del filtrado en 95  $\mu$ l (F20) del mismo tampón usado para incubar en la placa que contiene la curva patrón (Greiner, n.º de cat. 651201).

60 Se prepara de manera reciente la curva patrón para el compuesto en DMSO comenzando a partir de una disolución madre de DMSO 10 mM diluida con un factor de 2 en DMSO (5000  $\mu$ M) y después diluida adicionalmente en DMSO hasta 19,5  $\mu$ M. Entonces se transfieren 3  $\mu$ l de la serie de dilución, como a partir de 5000  $\mu$ M, a 97  $\mu$ l de una mezcla de acetonitrilo-tampón (50/50). El intervalo de concentración final fue de 2,5 a 150  $\mu$ M.

65 Se sella la placa con láminas de sellado (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) y se miden las muestras a temperatura ambiente en un instrumento de CL/EM (ZQ 1525 de Waters) en condiciones optimizadas usando Quanoptimize para

determinar la masa apropiada de la molécula.

Se analizaron las muestras en un instrumento de CL/EM con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El disolvente A es amoníaco 15 mM y el disolvente B es acetonitrilo. Se hace pasar la muestra con pulverización de iones positivos en una columna XBridge C18 3,5  $\mu$ M (2,1 x 30 mm), de Waters. El gradiente de disolvente tiene un tiempo de ejecución total de 2 minutos y oscila entre el 5% de B y el 95% de B.

Se analizan áreas de pico con ayuda del paquete de software Masslynx y se representan gráficamente áreas de pico de las muestras frente a la curva patrón para obtener la solubilidad del compuesto.

Se notifican los valores de solubilidad en  $\mu$ M o  $\mu$ g/ml.

#### *Ejemplo 4.2 Solubilidad acuosa*

Comenzando a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO, se prepara una dilución en serie del compuesto en DMSO. Se transfiere la serie de dilución a una placa 96 NUNC Maxisorb con fondo plano (n.º de cat. 442404) y se añaden tampón fosfato 0,2 M pH 7,4 o tampón citrato 0,1 M pH 3,0 a temperatura ambiente.

La concentración final oscila entre 200  $\mu$ M y 2,5  $\mu$ M en 5 etapas de dilución iguales. La concentración de DMS final no supera el 2%. Se añade pireno 200  $\mu$ M a los puntos de esquina de cada placa de 96 pocillos y sirve como punto de referencia para la calibración del eje Z en el microscopio.

Se sellan las placas de ensayo y se incuban durante 1 hora a 37°C con agitación a 230 rpm. Entonces se exploran las placas bajo un microscopio óptico de luz blanca, proporcionando imágenes individuales del precipitado por concentración. Se analiza el precipitado y se convierte en un número que se representó gráficamente en un gráfico. La primera concentración a la que aparece el compuesto completamente disuelto es la concentración que se notifica, sin embargo la concentración auténtica se encuentra en algún punto entre esta concentración y una etapa de dilución superior.

Se notifican valores de solubilidad en  $\mu$ g/ml.

#### *Ejemplo 4.3 Unión a proteína plasmática (diálisis en equilibrio)*

Se diluye una disolución madre 10 mM del compuesto en DMSO con un factor de 5 en DMSO. Se diluye adicionalmente esta disolución en plasma humano, de rata, ratón o perro recién descongelado (BioReclamation INC) con una concentración final de 10  $\mu$ M y una concentración de DMS final del 0,5% (5,5  $\mu$ l en 1094,5  $\mu$ l de plasma en una placa de 96 pocillos PP-Masterblock (Greiner, n.º de cat. 780285)).

Se prepara una placa Pierce Red Device con inserciones (ThermoScientific, n.º de cat. 89809) y se llena con 750  $\mu$ l de PBS en la cámara de tampón y 500  $\mu$ l del plasma con adiciones conocidas en la cámara de plasma. Se incuba la placa durante 4 horas a 37°C con agitación a 230 rpm. Tras la incubación, se transfieren 120  $\mu$ l de ambas cámaras a 360  $\mu$ l acetonitrilo en una placa de 96 pocillos, de fondo redondo, de pocillos profundos PP (Nunc, n.º de cat. 278743) y se sella con una tapa de lámina de aluminio. Se mezclan las muestras y se colocan sobre hielo durante 30 min. Entonces se centrifuga esta placa durante 30 min a 1200 rcf a 4°C y se transfiere el sobrenadante a una placa de 96 pocillos, de fondo en V, PP (Greiner, 651201) para su análisis en un instrumento de CL/EM.

Se sella la placa con láminas de sellado (MA96RD-04S) de www.kinesis.co.uk y se miden las muestras a temperatura ambiente en un instrumento de CL/EM (ZQ 1525 de Waters) en condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula.

Se analizan las muestras en un instrumento de CL/EM con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El disolvente A fue amoníaco 15 mM y el disolvente B fue acetonitrilo. Se hizo pasar la muestra con pulverización de iones positivos en una columna XBridge C18 3,5  $\mu$ M (2,1 x 30 mm), de Waters. El gradiente de disolvente tiene un tiempo de ejecución total de 2 minutos y oscila entre el 5% de B y el 95% de B.

Se considera que el área de pico del compuesto en la cámara de tampón y la cámara de plasma es del 100% de compuesto. Se deriva el porcentaje unido a plasma a partir de estos resultados y se notifica en LIMS como porcentaje unido a plasma.

Se inspecciona mediante microscopio la solubilidad del compuesto en la concentración de prueba final en PBS para indicar si se observa precipitación o no.

#### *Ejemplo 4.4 Susceptibilidad de prolongación del intervalo QT*

Se evalúa la posibilidad de prolongación del intervalo QT en el ensayo de fijación de voltaje de hERG.



#### 4.4.1 Fijación de voltaje de célula completa convencional

5 Se realizan registros de fijación de voltaje de célula completa usando un amplificador EPC10 controlado mediante el software Pulse v8.77 (HEKA). La resistencia en serie es normalmente inferior a 10 M $\Omega$  y está compensada en más del 60%, a los registros no se les restan las fugas. Los electrodos se fabrican a partir de pipetas de vidrio GC150TF (Harvard), la resistencia es de entre 2 y 3 M $\Omega$ .

10 La disolución de baño externo contiene: NaCl 135 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4.

La disolución de pipeta de fijación interna contiene: gluconato de K 100 mM, KCl 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, Na<sub>2</sub>ATP 5 mM, glutatión 2 mM, EGTA 11 mM, HEPES 10 mM, pH 7,2.

15 Se administran los fármacos mediante perfusión usando un sistema de perfusión rápida Biologic MEV-9/EVH-9.

20 Se realizan todos los registros en células HEK293 que expresan de manera estable canales de hERG. Se cultivan las células en portaobjetos redondos de 12 mm (vidrio alemán, Bellco) anclados en la cámara de registro usando dos varillas de platino (Goodfellow). Se provocan corrientes de hERG usando un pulso de activación hasta +40 mV durante 1000 ms seguido por un pulso de corriente de cola hasta -50 mV durante 2000 ms, el potencial de mantenimiento fue de -80 mV. Se aplican pulsos cada 20 s y se realizan todos los experimentos a temperatura ambiente.

#### 4.4.2 Análisis de datos

25 Se calculan valores de  $Cl_{50}$  y  $Cl_{20}$  para cada compuesto sometido a prueba. Se calcula la diferencia en veces entre las concentraciones  $Cl_{20}$  y  $C_{max}$  no unida del compuesto de prueba obtenidas a dosis terapéuticas relevantes determinadas mediante los resultados obtenidos a partir del modelo de AIC de rata.

30 Para las curvas de concentración-respuesta, se mide la amplitud de la corriente de cola pico durante la etapa de voltaje hasta -50 mV. Se realiza un ajuste de la curva de los datos de concentración-respuesta usando la ecuación:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{-(\log c - x) d})]$$

35 en la que a es la respuesta mínima, b es la respuesta máxima y d es la pendiente de Hill, esta ecuación puede usarse para calcular tanto la  $Cl_{50}$  (en la que  $y = 50$  y c es el valor de  $Cl_{50}$ ) como la  $Cl_{20}$  (en la que  $y = 20$  y c es el valor de  $Cl_{20}$ ). Se usa el software GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.) para todos los ajustes de curvas.

40 Una diferencia de 100 veces o más indica una baja posibilidad de prolongación del intervalo QT.

#### Ejemplo 4.5 Estabilidad microsomal

45 Se diluyó una disolución madre 10 mM de compuesto en DMSO 1000 veces en un tampón fosfato 182 mM pH 7A en una placa de 96 pocillos profundos (Greiner, n.º de cat. 780285) y se preincubó a 37°C.

Se añadieron 40  $\mu$ l de agua desionizada a un pocillo de un tubo de almacenamiento de polipropileno marcado con código de barras Matrix 2D (Thermo Scientific) y se preincubó a 37°C.

50 Se preparó una disolución madre de trabajo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en tampón fosfato 182 mM pH 7,4 y se colocó en hielo ante de su uso. Se preparó un cofactor que contenía MgCl<sub>2</sub>, glucosa-6-fosfato y NADP<sup>+</sup> en agua desionizada y se colocó en hielo antes de su uso.

55 Se preparó una disolución de trabajo final que contenía microsomas de hígado (Xenotech) de una especie de interés (ser humano, ratón, rata, perro), G6PDH y cofactores anteriormente descritos y se incubó esta mezcla durante no más de 20 minutos a temperatura ambiente.

60 Se añadieron 30  $\mu$ l de la dilución de compuesto calentada previamente a 40  $\mu$ l de agua calentada previamente en los tubos Matrix y se añadieron 30  $\mu$ l de la mezcla microsomal. Las concentraciones de reacción finales fueron compuesto 3  $\mu$ M, 1 mg de microsomas, G6PDH 0,4 U/ml, MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM y NADP<sup>+</sup> 1,3 mM.

65 Para medir el porcentaje restante de compuesto a tiempo cero, se añadió MeOH o ACN (1:1) al pocillo antes de añadir la mezcla microsomal. Se sellaron las placas con Matrix Sepra seals™ (Matrix, n.º de cat. 4464) y se agitaron durante unos cuantos segundos para garantizar el mezclado completo de todos los componentes.

## ES 2 485 913 T3

Se incuban las muestras que no se detuvieron a 37°C, 300 rpm y después de 1 hora de incubación se detuvo la reacción con MeOH o ACN (1:1).

5 Tras detener la reacción se mezclaron las muestras y se colocaron en hielo durante 30 min para precipitar las proteínas. Entonces se centrifugaron las placas durante 30 min a 1200 rcf a 4°C y se transfirió el sobrenadante a una placa de 96 pocillos, de fondo en V, PP (Greiner, 651201) para su análisis en un instrumento de LEMS.

10 Se sellaron estas placas con láminas de sellado (MA96RD-04S) de www.kinesis.co.uk y se midieron las muestras a temperatura ambiente en un instrumento de CL/EM (ZQ 1525 de Withers) en condiciones optimizadas usando Quanoptimize para determinar la masa apropiada de la molécula original.

15 Se analizaron las muestras en un instrumento de CL/EM con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El disolvente A fue amoniaco 15 mM y el disolvente B fue metanol o acetonitrilo, dependiendo de la disolución de parada usada. Se hicieron pasar las muestras con pulverización de iones positivos en una columna Bridge C18 3,5 µM (2,1 x 30 mm), de Waters. El gradiente de disolvente tenía un tiempo de ejecución total de 2 minutos y oscila entre el 5% de B y el 95% de B. Se consideró que el área de pico del compuesto original a tiempo 0 era del 100% restante. Se calculó el porcentaje restante tras una incubación de 1 hora a partir del tiempo 0 y se calculó como el porcentaje restante. Se inspecciona con microscopio la solubilidad del compuesto a la concentración de prueba final en tampón y se notifican los resultados.

20 Los datos sobre estabilidad microsomal se expresan como porcentaje de la cantidad total de compuesto restante después de 60 minutos.

\* 0-25

25 \*\* 26-50

\*\*\* 51-75

30 \*\*\*\* 76-100

Tabla IX: Estabilidad microsomal de compuestos

N.º de compuesto	Ser humano (%)	Rata (%)
7	**	**
10	****	**
11	****	****
12	***	****
13	***	****
15	**	*
17	****	**
18	****	**
19	****	***
21	***	****
23	*	**
25	*	*
29	***	**
30	*	*
33	****	**
36	*	***
37	***	***
39	**	**
40	*	*

ES 2 485 913 T3

41	**	**
42	***	****
43	****	****
46	*	*
48	***	***
49	*	*
50	**	*
51	*	*
52	*	*
54	****	***
56	****	*
57	**	**
58	*	*
59	****	***
60	**	*
62	**	*
64	****	***
66	****	*
71	*	****
72	*	*
74	*	****
75	*	*
76	*	*
77	**	**
78	****	****
85	*	*
87	*	*
88	*	*
89	***	*
90	**	**
92	**	*
96	*	*
97	*	**
98	**	**
99	**	*
100	*	*
104	*	*
106	*	*
107	*	*
108	*	*

ES 2 485 913 T3

109	*	*
111	**	**
113	**	***
114	*	*
115	***	**
116	***	*
118	*	*
119	*	**
120	*	*
121	*	*
122	*	*
123	*	*
124	*	*
125	***	****
134	***	**
137	***	****
138	**	***
144	**	*
145	***	*
148	***	**
150	***	*
156	**	**
157	*	*
163	***	**
164	**	**
166	***	*
168	****	***
169	*	*
175	*	*
176	****	****
177	****	****
178	*	**
179	*	*
182	*	*
189	**	**
190	*	*
192	****	****
196	****	****
197	**	***
198	***	***

ES 2 485 913 T3

199	****	****
200	****	***
201	*	*
202	*	*
203	*	***
204	*	*
206	****	***
207	****	****
208	***	****
209	****	****
210	****	****
211	*	*
212	***	**
215	****	****
224	*	*
225	*	*
226	*	*
227	**	****
228	**	**
229	***	***
233	***	**
234	**	**
236	*	*
240	**	***
241	***	****
244	*	*
245	*	*
246	*	*
266	*	****
267	****	****
271	****	****
273	****	****
280	***	**
297	N/A	****
301	N/A	*
302	***	***
304	N/A	****
306	***	**
316	***	****
317	****	***

319	*	*
325	***	***
328	****	****
330	****	****
331	*	*

*Ejemplo 4.6 Permeabilidad de Caco2*

5 Se realizaron ensayos de Caco-2 bidireccionales tal como se describe a continuación. Se obtuvieron células Caco-2 de la Colección europea de cultivos celulares (ECACC, cat. 86010202) y se usaron tras un cultivo celular de 21 días en placas de 24 pocillos Transwell (Fisher TKT-545-020B).

10 Se sembraron  $2 \times 10^5$  células/pocillo en medio de siembra en placa que consistía en DMEM + GlutaMAXI + NEAA al 1% + FBS al 10% (FetalClone II) + pen/estrep al 1%. Se cambió el medio cada 2 - 3 días.

15 Se prepararon compuestos de prueba y de referencia (propranolol y rodamina 123 o vinblastina, todos adquiridos de Sigma) en solución salina equilibrada de Hanks que contenía HEPES 25 mM (pH 7,4) y se añadieron a las cámaras o bien apical (125  $\mu$ l) o bien basolateral (600  $\mu$ l) del montaje de placa Transwell a una concentración de 10  $\mu$ M con una concentración de DMSO final del 0,25%.

20 Se añadió amarillo Lucifer 50  $\mu$ M (Sigma) al tampón donador en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas de células mediante monitorización de la penetración de amarillo Lucifer. Dado que amarillo Lucifer (LY) no puede penetrar en barreras lipófilas, un alto grado de transporte de LY indica una escasa integridad de la capa de células.

Después de una incubación de 1 hora a 37°C con agitación en un agitador orbital a 150 rpm, se tomaron alícuotas de 70  $\mu$ l de las cámaras tanto apical (A) como basal (B) y se añadieron a 100  $\mu$ l de disolución de acetonitrilo:agua 50:50 que contenía patrón interno analítico (carbamazepina 0,5  $\mu$ M) en una placa de 96 pocillos.

25 Se midió el amarillo Lucifer con un instrumento Spectramax Gemini XS (ex. de 426 nm y em. de 538 nm) en una placa limpia de 96 pocillos que contenía 150  $\mu$ l de líquido del lado basolateral y apical.

30 Se midieron las concentraciones de compuesto en las muestras mediante cromatografía de líquidos de alta resolución/espectrometría de masas (CL-EM/EM).

Se calcularon los valores de permeabilidad aparente ( $P_{ap}$ ) a partir de la relación:

35 
$$P_{ap} = \frac{[\text{compuesto}]_{\text{aceptor final}} \times V_{\text{aceptor}}}{([\text{compuesto}]_{\text{donador inicial}} \times V_{\text{donador}})} / T_{inc} \times V_{\text{donador}} / \text{área superficial} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

V = volumen de la cámara

$T_{inc}$  = tiempo de incubación

40 Área superficial = 0,33 cm<sup>2</sup>

Se calcularon las razones de eflujo, como indicación de eflujo activo a partir de la superficie celular apical, usando la razón de  $P_{ap} B>A / P_{ap} A>B$ .

45 Se usaron los siguientes criterios de aceptación del ensayo:

Propranolol: Valor de  $P_{ap} (A>B) \geq 20 (X 10^{-6} \text{ cm/s})$

50 Rodamina 123 o vinblastina: Valor de  $P_{ap} (A>B) < 5 (X 10^{-6} \text{ cm/s})$  con una razón de eflujo  $\geq 5$ .

Permeabilidad de amarillo Lucifer:  $\leq 100 \text{ nm/s}$

TABLA X: Valores de  $P_{ap}$  y eflujo de compuestos

N.º de comp.	P <sub>ap</sub> (A2B) cm <sup>3</sup> ×10 <sup>-6</sup> s <sup>-1</sup>	Razón de eflujo
12	23,43	0,82
13	3,03	11,86
15	25,8	0,91
17	11,43	2,97
29	7,78	5,2
36	36,55	0,89
40	44,86	0,67
42	0,45	68,75
48	28,75	1
51	10,95	3,64
52	31,83	1,02
59	3,7	16,5
60	16,95	2,55
72	14,93	1,31
74	23,34	1,14
75	18,2	2,5
76	8,14	5,09
78	2	1,5
87	20,94	1,81
96	34,65	1
97	23,79	2,61

N.º de comp.	P <sub>ap</sub> (A2B) cm <sup>3</sup> ×10 <sup>-6</sup> s <sup>-1</sup>	Razón de eflujo
99	38,91	0,81
100	11,78	3,23
104	28	0,9
106	4,23	7,38
107	24,15	1,05
108	27,71	1,4
109	19	2,5
111	8,23	2,9
145	14,65	2
156	4,1	11,5
163	13,4	0,85
164	6,9	2,5
168	11	3,5
175	6,95	2
176	10,6	0,8
179	0,5	1
192	12,5	2
199	4,53	8,83
200	4,65	11,85
207	0,05	103,93
209	0,5	35,95

210	0,45	76,2
215	6,05	9,3
228	0,4	129,55
229	25,93	1,6
234	36,55	0,9
240	29,65	1,3
257	24	1,1
271	4	13
280	11,45	1,14
297	1,05	70,22

301	13,95	1,31
302	8,45	5,98
304	0,3	69,68
306	6,55	6,55
316	0,3	104,13
317	4,3	10,07
319	11,16	5,4
325	3,2	14,56
328	0,2!	80,14!
330	6,5	5,5

5 Ejemplo 4.7 Estudio farmacocinético en roedores

3.1.3 Estudio farmacocinético

Se formulan compuestos en mezclas de PEG200/solución salina fisiológica o PEG400/DMSO/solución salina

fisiológica para la vía intravenosa y en metilcelulosa al 0,5% o hidroxilpropil- $\beta$ -ciclodextrina al 10-30% pH 3 o pH 7,4 para la vía oral. Se dosifican los compuestos de prueba por vía oral como una única administración por sonda esofágica a 5-10 mg/kg y se dosifican por vía intravenosa como un bolo a través de la vena caudal a 1 mg/kg. Cada grupo consiste en 3 ratas. Se extraen muestras de sangre o bien a través de la vena yugular usando ratas con cánulas o bien en el seno retroorbital con heparina de litio como anticoagulante a puntos de tiempo en el siguiente intervalo: de 0,05 a 8 horas (vía intravenosa) y de 0,25 a 6 ó 24 horas (vía oral). Se centrifugan muestras de sangre completa a 5000 rpm durante 10 min y se almacenan las muestras de plasma resultantes a -20°C esperando el análisis.

#### 10 3.1.4 Cuantificación de niveles de compuesto en plasma

Se determinan las concentraciones en plasma de cada compuesto de prueba mediante un método de CL-EM/EM en el que se hizo funcionar el espectrómetro de masas en modo de electropulverización positiva.

#### 15 3.1.5 Determinación de parámetros farmacocinéticos

Se calculan parámetros farmacocinéticos usando Winnonlin® (Pharsight®, Estados Unidos).

#### 20 Ejemplo 4.8 Estudio de toxicidad en ratas de 7 días

Se realiza un estudio de toxicidad oral de 7 días con compuestos de prueba en ratas macho Sprague-Dawley para evaluar su potencial tóxico y toxicocinética, a dosis diarias de 100, 300 y 500 mg/kg/día, mediante sonda esofágica, al volumen de dosificación constante de 5 ml/kg/día.

25 Se formulan los compuestos de prueba en HP $\beta$ CD al 30% (v/v) en agua purificada. Cada grupo incluyó 5 ratas macho principales así como 3 animales satélite para determinar la toxicocinética. A un cuarto grupo sólo se le administra HP $\beta$ CD al 30% (v/v) en agua, a la misma frecuencia, volumen de dosificación y por la misma vía de administración y actuó como grupo de control de vehículo.

30 El objetivo del estudio es determinar la menor dosis que dio como resultado que no se identificaran acontecimientos adversos (nivel sin efecto adverso observable - NOAEL).

#### Bibliografía

35 Choy EH, Panayi GS. (2001). N Engl J Med. 344: 907-16.

Chubinskaya S and Kuettner KE (2003). Regulation of osteogenic proteins by chondrocytes. The international journal of biochemistry & cell biology 35(9)1323-1340.

40 Clegg DO *et al.* (2006) N Engl J Med. 2006 354:795-808. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.

Firestein GS. (2003). Nature. 423:356-61.

45 Kachigian LM. (2006) Collagen antibody-induced arthritis, Nature Protocols 2512-2516.

Lee DM, Weinblatt ME (2001). Lancet. 358: 903-11.

50 Legendre F, Dudhia J, Pujol J-P, Bogdanowicz P. (2003) JAK/STAT but not ERK1/ERK2 pathway mediates interleukin (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of type II collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes. J Biol Chem. 278(5)2903-2912.

55 Li WQ, Dehnade F, Zafarullah M. (2001) Oncostatin M-induced matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 genes expression in chondrocytes requires janus kinase/STAT signaling pathway. (2001) J Immunol 166:3491-3498.

O'Dell JR. (2004) Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 350(25):2591-602.

60 Osaki M, Tan L, Choy BK, Yoshida Y, Cheah KSE, Auron PE, Goldring MB. (2003) The TATA-containing core promoter of the type II collagen gene (COL2A1) is the target of interferon-gamma-mediated inhibition in human chondrocytes: requirement for STAT1 $\alpha$ , JAK1 and JAK2. Biochem J 369:103-115.

Oste L *et al.*, ECTC Montreal 2007: A high throughput method of measuring bone architectural disturbance in a murine CIA model by micro-CT morphometry

65 Otero M, Lago R, Lago F, Gomez Reino JJ, Gualillo O. (2005) Signalling pathway involved in nitric oxide synthase



- type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Research & Therapy* 7:R581-R591.
- 5 Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, King KL, Sheehan KCF, Yin L, Pennica D, Johnson EM, Schreiber RD. (1998) Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the jaks in cytokine-induced biologic responses *Cell* 93: 373-383.
- Sims NA *et al.*, (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheum.* 50 2338-2346.
- 10 Smolen JS, Steiner G. (2003). *Nat Rev Drug Discov.* 2: 473-88.
- Wernig *et al.* (2008) Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera, *Cancer Cell* 13(4), 311-320
- 15 Geron *et al.* (2008) Selective inhibition of JAK2-driven erythroid differentiation of polycythemia vera progenitors *Cancer Cell* 13 (4), 321-30
- Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. (2005). *Nat Rev Drug Discov.* 4:331-44. Osteoarthritis - an untreatable disease?
- 20 Wirtz *et al.* (2007) Mouse Models of Inflammatory Bowel Disease, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 1073-1083:
- 25 Tam, L., McGlynn, L.M., Traynor, P., Mukherjee, R., Bartlett, J.M.S., Edwards, J. (2007) *British Journal of Cancer*, 97, 378-383
- Constantinescu *et al.*, 2007, *Trends in Biochemical Sciences* 33(3): 122-131
- 30 Tetsuji Naka, Norihiro Nishimoto and Tadamitsu Kishimoto, *Arthritis Res* 2002, 4 (sup. 3):S233-S242
- O'Shea, J.J., Pesu, M., Borie, D.C., Changelian, P.S., *Nature Reviews*, 2004, 555-564
- Nials *et al.* (2008) Mouse Models of Allergic Asthma: Acute and Chronic Allergen Challenge, *Disease Models & Mechanisms*, 213-220.
- 35 Ip *et al.* (2006) Interleukin (IL)-4 and IL-13 up-regulate monocyte chemoattractant protein-1 expression in human bronchial epithelial cells: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Janus kinase-2 but not c-Jun NH2-terminal kinase 1/2 signalling pathways, *Clin. Exp. Immun.* 162-172.
- 40 Pernis *et al.* (2002) JAK-STAT signaling in asthma *J. Clin. Invest.* 1279.
- Kudlacz *et al.* (2008) The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia, *Eur J Pharmacol* 154-161.
- 45 Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, Tasian SK, Loh ML, Su X, Liu W, Devidas M, Atlas SR, Chen I-M, Clifford RJ, Gerhard DS, Carroll WL, Reaman GH, Smith M, Downing JR, Hunger SP, Willmann CL; (2009) JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia, *PNAS* 22 de mayo. [publicación electrónica antes que la impresión]
- 50 Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. (1998) Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1:245-51.
- Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. (2002) Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 46: 802-5.
- 55 Jou IM, Shiao AL, Chen SY, Wang CR, Shieh DB, Tsai CS, Wu CL. (2005) Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 52:339-44.
- Nishida K, Komiyama T, Miyazawa S, Shen ZN, Furumatsu T, Doi H, Yoshida A, Yamana J, Yamamura M, Ninomiya Y, Inoue H, Asahara H. (2004) Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21(WAF1/Cip1) expression. *Arthritis Rheum.* 10: 3365-76.
- 60 Rall LC, Roubenoff R. (2004) Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology*; 10:1219-23.
- 65 Salvemini D, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP, Cuzzocrea S. (2001) Amelioration of joint

disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* 44:2909-21.

5 Shelton DL, Zeller J, Ho WH, Pons J, Rosenthal A. (2005) Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain.* 116:8-16.

Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlicht S, Martin TJ, Gillespie MT, Romas E. (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50: 2338-46.

10 Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. (2004) Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*; 31:23-9.

Khachigian, L. M. Collagen antibody-induced arthritis. (2006) *Nature Protocols* 1, 2512-6.

15 Lin HS, Hu CY, Chan HY, Liew YY, Huang HP, Lepescheux L, Bastianelli E, Baron R, Rawadi G, Clément-Lacroix P. (2007) Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br J Pharmacol. Apr*; 150 (7):829-31.

20 Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, patentes y solicitudes de patente, mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan al presente documento mediante referencia como si se indicase específica e individualmente que cada publicación individual se incorpora al presente documento mediante referencia como si se expusiera completamente.

25 A partir de la descripción anterior, a los expertos en la técnica se les ocurrirán diversas modificaciones y cambios en las composiciones y los métodos de esta invención. Se pretende que se incluyan en el presente documento todas de tales modificaciones que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

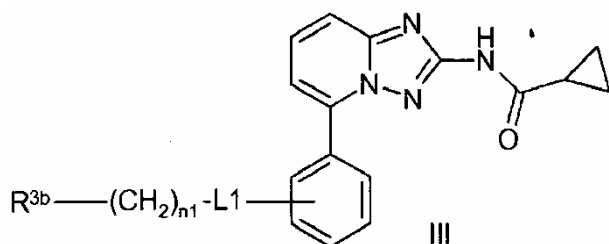
30 Debe entenderse que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos celulares y bioquímicos *in vitro*.

35 Al menos algunos de los nombres químicos de compuestos de la invención tal como se facilitan y se exponen en esta solicitud pueden haberse generado de manera automática mediante el uso de un programa de software de nomenclatura química disponible comercialmente y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura de Lexichem comercializada por Open Eye Software, Inc. y la herramienta de software Autonom comercializada por MDL, Inc. En el caso en el que el nombre químico indicado y la estructura representada sean diferentes, registrará la estructura representada.

40 Las estructuras químicas mostradas en el presente documento se prepararon usando o bien ChemDraw® o bien ISIS®/DRAW. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra ninguna estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la estructura quiral quedan abarcados por la estructura.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula III:



en la que

10 L1 se selecciona de un enlace sencillo, -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -C(O)-, C[=N(R<sup>4a</sup>)]-, -CON(R<sup>4a</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4a</sup>)SO<sub>2</sub>- y -N(R<sup>4a</sup>)CO-; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sup>3b</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

15 R<sup>4a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alcoxilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido;

en los que los sustituyentes para el término "sustituido" en la definición de R<sup>3b</sup> y R<sup>4a</sup> se seleccionan del grupo que consiste en:

20 halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -NR<sup>m</sup>SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -C(O)R<sup>m</sup>, -C(O)OR<sup>m</sup>, -OC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -(CR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>m</sup>, en los que cada R<sup>m</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(aril C<sub>6-10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroaril de 5-10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquil C<sub>3-10</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocicloalquil de 4-10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S), en los que t es un número entero de desde 0 hasta 4; y

25

• cualquier grupo alquilo presente puede estar a su vez sustituido con halo o hidroxilo; y

30 • cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, halo, alcoxilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o haloalcoxilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o hidroxilo;

cada R<sup>m</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

siempre que

35

i) cuando L1 sea -O-, -N(R<sup>4a</sup>)-, -CON(R<sup>4a</sup>)- o -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)- y R<sup>3b</sup> sea distinto de cicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, entonces n1 sea 1, 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de

40

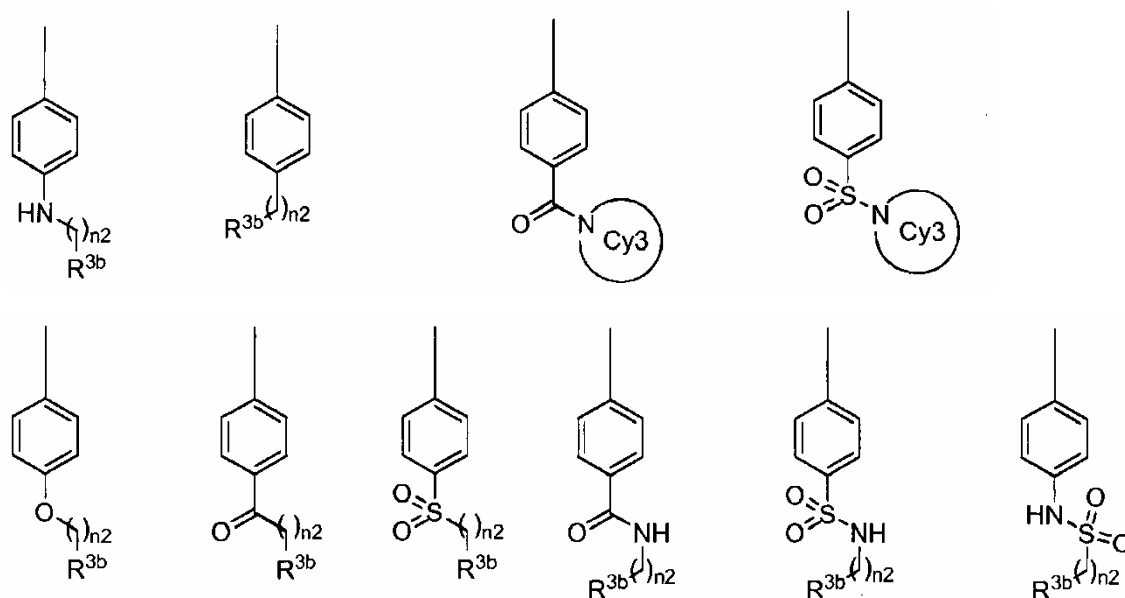
- artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias, enfermedades inflamatorias del intestino

- trastornos pulmonares obstructivos crónicos, asma, lupus eritematoso sistémico

45

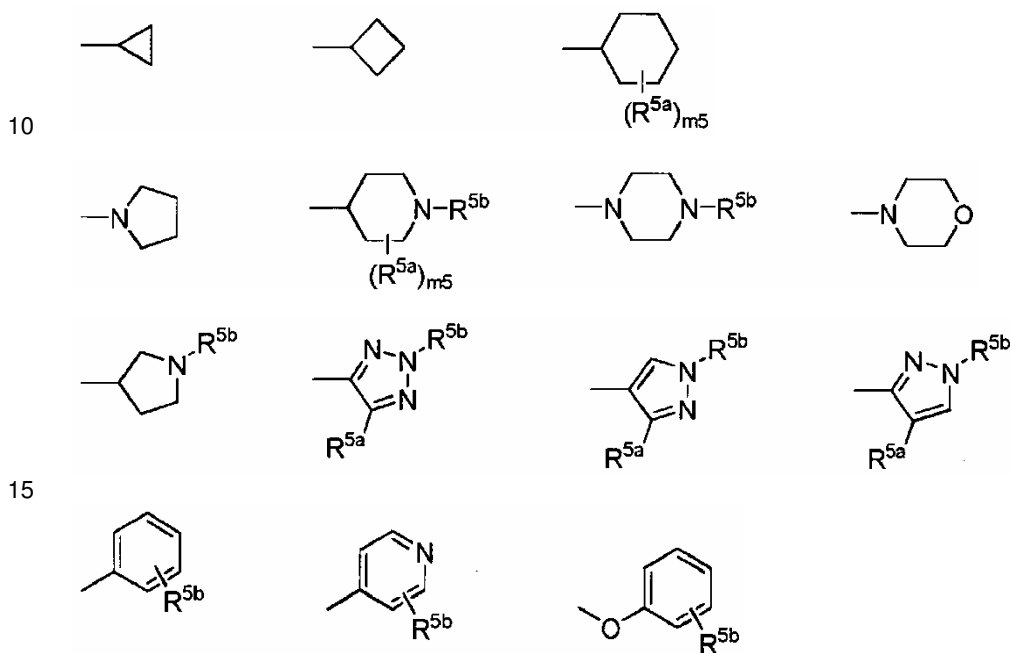
- enfermedad de Castleman o glomerulonefritis proliferativa mesangial, estados patológicos impulsados por endotoxinas, enfermedades que implican insuficiencia de la renovación de cartílago, malformaciones de cartílago congénitas y rechazo de trasplante.

50 2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que -Ph-L1-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-R<sup>3b</sup> se selecciona de:



5 en los que  $n_2$  es  $n_1$ ; y  $R^{3b}$  y  $n_1$  son tal como se describieron en la reivindicación 1; y Cy3 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^{3b}$  se selecciona de:

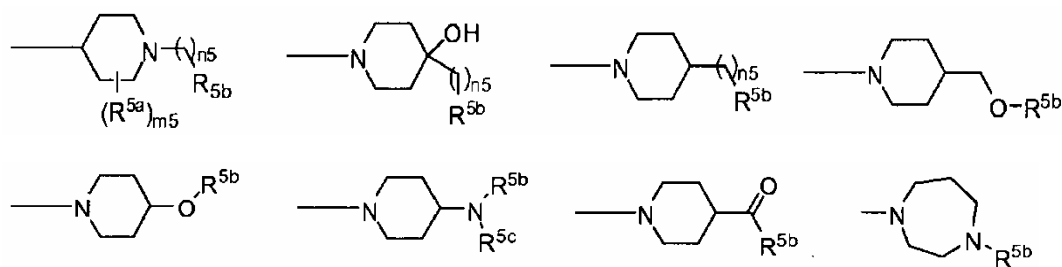


10 en los que cada  $R^{5a}$  es independientemente alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halo,  $CF_3$  o fenilo;  $R^{5b}$  es H, arilo  $C_6$ - $10$ , heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  o heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y  $m_5$  es 0, 1 ó 2.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^{3b}$  se selecciona de:

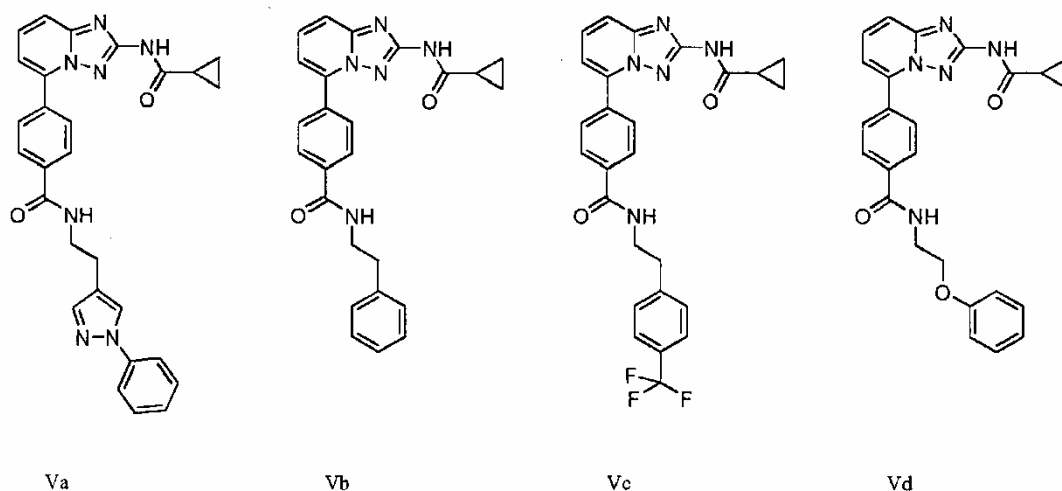


25

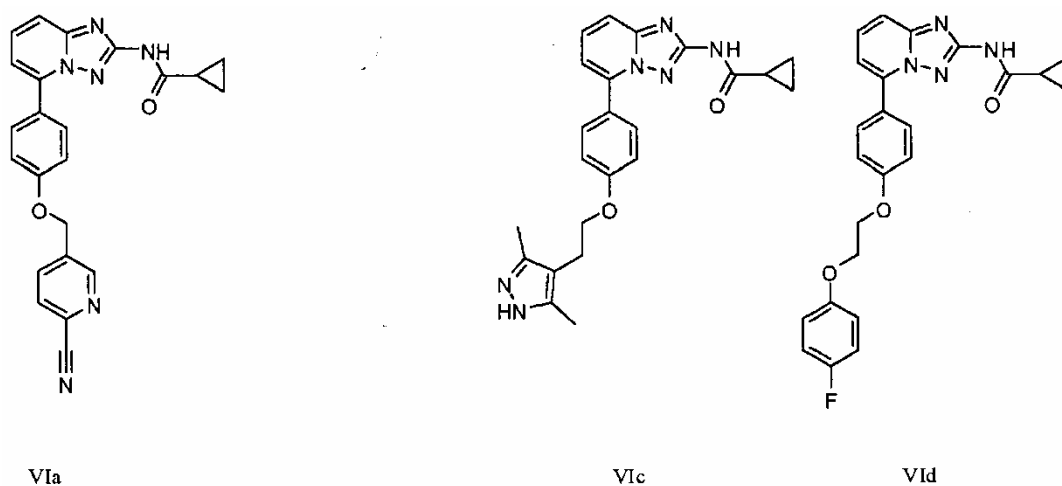


5 en los que cada  $R^{5a}$  es independientemente alquilo  $C_1-C_4$ , halo,  $CF_3$  o fenilo;  $R^{5b}$  es H, arilo  $C_6-10$ , heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, cicloalquilo  $C_3-C_6$  o heterocicloalquilo de 4-7 miembros;  $R^{5c}$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ ; m5 es 0, 1 ó 2; n5 es 0, 1 ó 2.

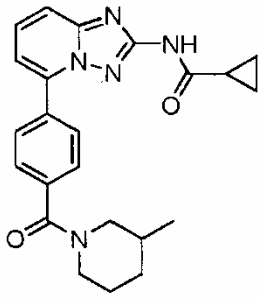
5. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas Va, Vb, Vc o Vd:



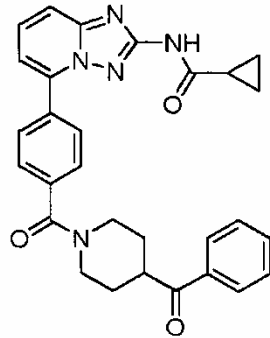
6. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas VIa, VIc, VId:



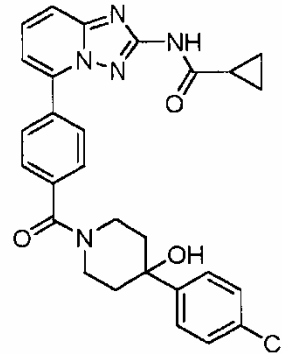
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto es según una cualquiera de las fórmulas VIIa, VIIb, VIIc, VId, VIe, VIIf:



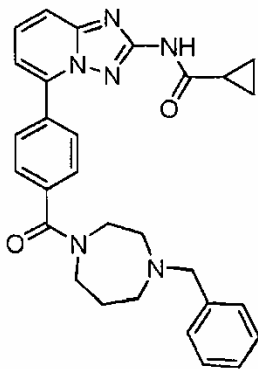
VIIa



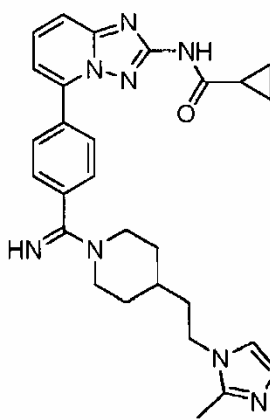
VIIb



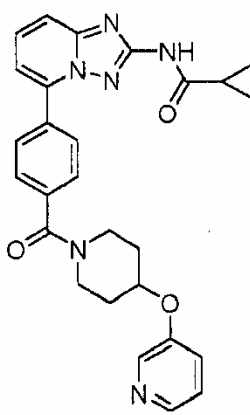
VIIc



VIIId



VIIe



VIIIf

- 5 8. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de
- N-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(3-(morfolinometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 N-(5-(bifenil-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-benzoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 15 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-ciclopropilbenzamida
- N-(5-(4-(benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 N-(5-(3-(benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 N-(5-(2-(benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(morfolinometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30 N-(5-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

- N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)benzamida
- N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida
- 5 N-(5-(4-(2-fenilacetamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(piridin-4-il)benzamida
- N-ciclohexil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida
- N-(5-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 15 N-(5-(4-(1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-fluorobencil)benzamida
- 20 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-metil-N-fenilbenzamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilbenzamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida
- 25 N-(5-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-2-fluorobenzamida
- 30 N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)pirazin-2-carboxamida
- N-(5-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 35 N-(5-(4-(3-(trifluorometoxi)benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(ciclobutilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 40 N-(5-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida
- 45 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-fenilbenzamida
- N-(5-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)piridin-2-il)benzamida
- 50 N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclohexanocarboxamida
- N-(5-(4-fenoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 55 N-(5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metilmetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 60 N-(5-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metildimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etildimetil-1H-pirazol-4-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 65 N-(5-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida

- N-(5-(4-(2-fluorofenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 5 N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)picolinamida
- N-bencil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida
- N-(5-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 N-(5-(4-(ciclopropanosulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-fenoxietil)benzamida
- 15 N-(5-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metildimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((2,5-dimetiloxazol-4-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 N-(5-(4-(piridin-3-sulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(piridin-3-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 N-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)-1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida
- 30 N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclobutanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(bencilamino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 35 N-(5-(4-(4-(etoximetil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-benzoilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 40 N-(5-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(2-feniletilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(fenilmetilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 45 N-(5-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(fenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 50 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-morfolinopropil)benzamida
- N-(5-(4-(4-propilfenilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 55 N-(5-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-fenetilbenzamida
- 60 N-(5-(4-(2-(3-fluorofenil)etilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(2-fluoro-4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-butil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-morfolinopropil)benzamida
- 65 N-(5-(4-((2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida



- N-(5-(4-(4-acetamidobenciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 5 N-(5-(4-(4-(2-morfolinoetil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-metil-N-fenetilbenzamida
- 10 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-(trifluorometil)fenetil)benzamida  
N-(5-(4-(2-(1H-pirazol-1-il)etil-1H-pirazol-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 15 N-(5-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-fluoro-N-(2-fenoxietil)benzamida
- N-(5-(4-(4-morfolinopiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)benzamida  
N-(5-(4-(4-(bencil(metil)amino)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-metilbenzamida  
4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil)benzamida
- N-(5-(4-(3-fenoxipropanamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30 N-(5-(4-(3-fenilpropanamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
N-(5-(4-(4-piridin-3-iloxi)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 35 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-3-fluoro-N-fenetilbenzamida  
N-(5-(4-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 40 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(3-fenilpropil)benzamida  
N-(5-(4-(2-(4-fluorofenoxi)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 45 N-(5-(4-(2-(3-fluorofenilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
N-(5-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 50 N-(5-(4-(2-(metil(fenil)amino)-2-oxoetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
(S)-N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida
- (R)-N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida
- 55 N-(5-(4-(2-fenoxietilsulfonamido)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)benzamida
- 60 N-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
N-(5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 65 N-(5-(4-(2-(piridin-3-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  
N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-morfolinofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

- N-(5-(4-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 5 N-(5-(4-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-(o-toliloximetil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-isopropil-N-(4-(piperidin-1-il)bencil)benzamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-propil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzamida
- 15 N-(5-(4-(4-fluoropiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-(1H-indol-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 1-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)bencil)piperidin-4-carboxamida
- N-(5-(4-((4-acetoilpiperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 N-(5-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30 N-(5-(4-(3-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-metilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 35 N-(5-(4-(4-fenetilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 40 N-bencil-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida
- 45 N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzamida
- 50 N-(5-(4-(imino(4-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil)piperidin-1-il)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 55 N-(5-(4-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(bencil(metil)amino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 60 N-(5-(4-((1H-tetrazol-5-il)metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((metil(4-(piridin-2-il)bencil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 65 N-(5-(4-(((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)(metil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

- N-(5-(4-((metil(4-(pirimidin-5-il)bencil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 5 N-(5-(4-(benciloxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida
- N-(5-(4-(3-(trifluorometil)piperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((6-morfolinopiridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 N-(5-(4-((6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 15 N-(5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(3-fenilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 N-(5-(4-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(3,3-dimetilpiperidin-1-carbonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((6-cianopiridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 1-ciano-N-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metilmetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30 N-(cianometil)-4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-fenetilbenzamida
- N-(5-(4-(piridin-3-ilmetilamino)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 35 N-(5-(4-((6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metil1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 40 6-((4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenoxi)metil)nicotinato de metilo
- 5-((4-(2-(ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenil)ciclopropanocarboxamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenoxi)metil)picolinamida
- 45 N-(5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(5-(4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 50 N-(5-(4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
- {5-[4-(1-hidroxi-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(6-metil-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 55 {5-[4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 60 {5-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 65 {5-[4-(acetil-piridin-3-ilmetil-amino)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

- 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzamida
- 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-benzamida
- 5 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-benzamida
- 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-piridin-3-il-benzamida
- 10 {5-[4-(acetil-piridin-2-ilmetil-amino)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-ciano-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 15 {5-[4-(2-piridin-2-il-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-[4-[(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 20 {5-[4-(3,3-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 25 {5-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(3,3-dimetil-morfolin-4-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 30 {5-[4-((1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzamida
- 35 (5-[4-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperidin-1-carbonil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 40 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-piridazin-3-il-benzamida
- {5-[4-(piridazin-3-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(piridin-3-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 45 (5-[4-[(4-cianometil-fenilamino)-metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-[4-[(2-cianometil-fenilamino)-metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 50 (5-[4-[(2-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 4-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino]-benzamida
- 3-[4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino]-benzamida
- 55 {5-[4-(pirimidin-2-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-[4-[(1S,4S)-1-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 60 {5-[4-(2-fenil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-ciano-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 65 {5-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

- [5-(4-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-metil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 5 (5-{4-[[6-metoxi-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-{4-[[6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 10 [5-(4-fenoximetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 15 (5-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 20 (5-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 25 (5-{4-[[2,4-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-{4-[[2,6-difluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 30 {5-[4-(4-dietilamino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-{4-[[2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 35 3-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino}-4-metil-benzamida
- {5-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 40 3-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benciloxi}-benzamida
- {5-[4-(3-dietilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-((1R,4R)-5-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 45 {5-[4-(3-oxo-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 3-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino}-4-metoxi-benzamida
- 50 (5-{4-[[2-fluoro-6-metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-{4-[[3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 55 (5-{4-[[4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-{4-[[2-fluoro-4-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 60 [5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 65 [5-(4-fenilaminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

	(5-{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
5	{5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
10	(5-{4-[3-(4-ciano-fenoximetil)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
15	(5-{4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida	del	ácido
	ciclobutanocarboxílico		
20	{5-[4-(3-dimetilamino-piperidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(3-hidroxi-piperidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
25	{5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
30	4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-N-metil-benzamida		
	amida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoil}-piperidin-4-carboxílico		
	amida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoil}-piperidin-2-carboxílico		
35	{5-[4-(3-hidroximetil-piperidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(3-oxo-piperazin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
40	(5-{4-[3-(4-ciano-fenoxi)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-(ciclopropanocarboxil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencil}-azetidín-3-il)-carbámico		
45	{5-[4-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
50	{5-[4-(4-etoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	(5-{4-[3-(acetil-metil-amino)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
55	(5-{4-[3-(4-ciano-benciloxi)-azetidín-1-il]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(3-dietilamino-pirrolidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
60	{5-[4-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(3-acetilamino-azetidín-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
	{5-[4-(3-ciano-azetidín-1-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		
65	{5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carboxil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida	del	ácido
	ciclopropanocarboxílico		

- (5-[4-[3-(piperidin-1-carbonil)-piperidin-1-carbonil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 5 {5-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-ilmetil)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-[4-[4-(piridin-3-iloximetil)-piperidin-1-carbonil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 10 {5-[4-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(4-etoxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 15 dietilamida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-benzoil}-piperidin-3-carboxílico
- {5-[4-(3-acetilamino-piperidin-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 20 (5-[4-[acetil-(6-ciano-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(3-dimetilaminometil-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 25 dimetilamida del ácido 1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[[1,5-a]piridin-5-il]-bencil]-azetidín-3-carboxílico
- {5-[4-(3-morfolín-4-il-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 30 {5-[4-(4-cianometil-fenoximetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(isoxazol-3-ilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 35 {5-[4-(3-ciano-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-[4-[(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-ilamino)-metil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 40 {5-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 2-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamino}-benzamida
- {5-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 45 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida del ácido 4-metil-piperazín-1-carboxílico
- 50 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencilamida del ácido morfolín-4-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-bencil}-piperidin-4-il)-carbámico
- {5-[4-(3-oxo-piperazín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 55 {5-[4-(ciclopropilaminometil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 60 {5-[4-(3,3-dimetil-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-ilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 65 (5-[4-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido

ciclopropanocarboxílico

{5-[4-(2-azetidín-1-il-2-oxo-etil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

- 5 (5-{4-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 10 (5-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 15 (5-{4-[2-(3-metoxi-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- (5-{4-[2-(3-acetilamino-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 20 dimetilamida del ácido 1-(2-{4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-fenil}-acetil)-azetidín-3-carboxílico
- 25 (5-{4-[3-(4-ciano-benciloxi)-azetidín-1-carbonil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(3-morfolín-4-il-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 30 {5-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- {5-[4-(3-ciano-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 35 {5-[4-(3-dimetilaminometil-azetidín-1-carbonil)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
- 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-benzamida.
- 40 9. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad es artritis reumatoide.
- 45 10. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad que implica insuficiencia de la renovación de cartilago se selecciona de osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis tales como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad es rechazo de trasplante.