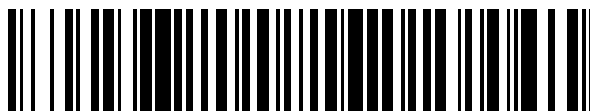


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 149**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/28</b>	(2006.01) <b>A61P 31/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4015</b>	(2006.01) <b>A61P 21/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)	
<b>A61P 27/08</b>	(2006.01)	
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)	
<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10795007 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2516393**

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

30 Prioridad:

**22.12.2009 US 288935 P**  
**05.11.2010 US 410414 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.12.2014**

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)**  
**Max-Planck-Ring 2a**  
**65205 Wiesbaden , DE y**  
**ABBVIE INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KLING, ANDREAS;**  
**JANTOS, KATJA;**  
**MACK, HELMUT;**  
**MÖLLER, ACHIM;**  
**HORNBERGER, WILFRIED;**  
**BACKFISCH, GISELA;**  
**LAO, YANBIN y**  
**NIJSEN, MARJOLEEN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 525 149 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 carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína

5 La presente invención se relaciona con compuestos carboxamida novedosos y su uso para la elaboración de un medicamento. Los compuestos carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes del calcio). Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de dichos compuestos carboxamida para tratar un trastorno asociado con una actividad elevada de calpaína.

10 Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de cisteína proteasas y se encuentran en muchas células. La enzima calpaína es activada por una concentración alta de calcio, debiendo distinguirse entre la calpaína I o  $\mu$ -calpaína, que es activada por concentraciones  $\mu$ -molares de iones calcio, y la calpaína II o m-calpaína, que es activada por concentraciones m-molares de iones calcio. Actualmente, también se proponen otras isoenzimas de la calpaína (M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), páginas 917-923; K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seiler, 1995, 376 (9), páginas, 523-9).

15 Las calpaínas desempeñan un importante papel en diversos procesos fisiológicos. Dichos procesos incluyen la ruptura de diferentes proteínas reguladoras tales como la proteína quinasa C, proteínas citoesqueléticas tales como MAP 2 y espectrina y proteínas musculares, degradación de proteínas en artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo de neuropéptidos, proteínas en mitosis y otros cuyo listado figura en: M. J. Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, páginas, 1659-69; K. Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci.. 1994, 15, páginas 412-419.

20 Se han medido niveles altos de calpaína en diversos procesos fisiopatológicos, por ejemplo: isquemias cardíacas (por ejemplo infarto de miocardio), de riñón, de pulmón, de hígado o del sistema nervioso central (por ejemplo accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas oftalmológicas, diabetes, trastornos de VIH, lesiones al sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo cerebral), enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple, etc. (véase K. K. Wang, citado anteriormente) y enfermedades infecciosas tal como malaria (I. M. Medana et al., Neuropath. and Appl. Neurobiol. 2007, 33, páginas 179-192). Se presume que hay una conexión entre dichas enfermedades y elevan de manera general o persistente los niveles intracelulares de calcio. Esto hace que se hiperactiven los procesos dependientes del calcio y ya no estén sujetos al control fisiológico normal. La correspondiente hiperactivación de las calpaínas también puede desencadenar procesos fisiopatológicos.

25 Por esta razón, se postuló que los inhibidores de calpaína podrían ser útiles para tratar dichas enfermedades. Este postulado fue confirmado por una variedad de investigaciones. Por lo tanto, Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25 (3), páginas 663-669, y R. T. Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, páginas 249-258, demostraron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en deterioros neurodegenerativos agudos o isquemias tales como los que se observan después de un accidente cerebrovascular. K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, páginas 3428-3433 describen que después de traumatismos cerebrales experimentales, los inhibidores de calpaína también mejoraban la recuperación de los déficits del rendimiento de la memoria y los deterioros neuromotores. C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, páginas 7662-6, descubrieron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector sobre los riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), páginas 40-48, señalaron que los inhibidores de calpaína tienen efectos favorables después de daño cardíaco producido por isquemia o reperfusión. El inhibidor de calpaína BDA-410 demoró el avance de una infección de malaria en un modelo de ratón de patogénesis de malaria como se demuestra en X. Li et al., Mol. Biochem. Parasitol. 2007, 155 (1), páginas 26-32.

30 Estudios más recientes han demostrado en animales transgénicos para calpastatina que la expresión del inhibidor natural de calpaína atenúa significativamente los efectos fisiopatológicos de la calpaína activada en la glomerulonefritis experimental como demostraron J. Peltier et al., J A, Soc Nephrol 2006, 17, páginas 3415-3423, en la remodelación cardiovascular en la hipertensión inducida por angiotensina II, en la transmisión sináptica deteriorada en el síndrome miasténico congénito de canales lentos como demostraron Groshong JS et al., J Clin Invest 2007, 117 (10), páginas 2903-2912, en la fragmentación de ADN excitotóxico por las vías mitocondriales como demostraron J Takano et al., J Biol Chem 2005, 280 (16) páginas 16175-16184, y en los procesos necróticos de la musculatura distrófica como lo demuestran M J Spencer et al., Hum Mol Gen, 2002, 11(21), páginas 2645-2655.

35 En años recientes se ha mostrado que tanto la función como el metabolismo de varias proteínas importantes relacionadas con el desarrollo del mal de Alzheimer son moduladas por la calpaína. Diversas influencias externas tales como, por ejemplo, excitotoxinas, estrés oxidativo o bien la acción de la proteína amiloide causa la hiperactivación de la calpaína en la célula nerviosa, causando, como cascada, una alteración de la regulación de la quinasa cdk5 específica para el CNS y subsiguientemente una hiperfosforilación de la denominada proteína tau. Aunque en realidad la tarea de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos y por lo tanto el citoesqueleto, la tau fosforilada ya no puede completar esta función; el citoesqueleto colapsa, empeora el transporte axonal de materia y por lo tanto eventualmente la célula nerviosa degenera (G. Patrick et al., Nature 1999, 402, páginas 615-622; E. A. Monaco et al.; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1 (1), páginas 33-38). La acumulación de tau fosforilado

conduce además a la formación de los denominados ovillos neurofibrilares (NFT) que, junto con las bien conocidas placas amiloides, representan una característica patológica del mal de Alzheimer. También se observan cambios similares en la proteína tau, conocidos en general como características importantes de las tauopatías, en otros trastornos (neuro)degenerativos tales como, por ejemplo, después de un accidente cerebrovascular, inflamaciones del cerebro, Parkinsonismo, en la hidrocefalia de presión normal y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El involucramiento de la calpaína en los procesos neurodegenerativos fue demostrado en ratones transgénicos con la ayuda de la calpastatina, un inhibidor específico y natural de las calpaínas (Higuchi et al.; *J. Biol. Chem.* 2005, 280 (15), páginas 15229-15237). Con la ayuda de un inhibidor de calpaína fue posible reducir mucho las señales clínicas de encefalomiелitis autoinmune aguda en un modelo de esclerosis múltiple en ratón (F. Mokhtarian et al.; *J. Neuroimmunology* 2006, Vol. 180, páginas 135-146). También se mostró que los inhibidores de calpaína por un lado bloquean la degeneración de neuronas inducida por Ab (Park et al.; *J. Neurosci.* 2005, 25, páginas 5365-5375), y además reduce la liberación del precursor de la proteína  $\beta$ -amiloide ( $\beta$  APP) (J. Higaki et al., *Neuron*, 1995, 14, páginas 651-659). Con estos antecedentes, los inhibidores de calpaína con suficiente disponibilidad en el CNS representan un novedoso principio terapéutico para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general y también del mal de Alzheimer en particular.

Asimismo, la liberación de la interleucina-1 $\alpha$  es inhibida por los inhibidores de calpaína (N. Watanabe et al., *Cytokine* 1994, 6(6), páginas 597-601). También se descubrió que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos sobre células tumorales (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28 de septiembre., *Int. J. Oncol. S(Supl.)*, 1994, 381).

Sólo recientemente se ha detectado la relación de la calpaína con los trastornos de VIH. Así, se demostró que la neurotoxicidad inducida por VIH está mediada por la calpaína (O'Donnell et al.; *J. Neurosci.* 2006, 26 (3), páginas 981-990). También se ha mostrado la relación de la calpaína con la replicación del VIH (Teranishi et al.; *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2003, 303 (3), páginas 940-946).

Las investigaciones recientes indican que la calpaína desempeña un papel en la denominada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un marcado efecto beneficioso en diversos modelos de dolor con relevancia preclínica, por ejemplo en la hiperalgesia inducida por calor en ratas (Kunz et al.; *Pain* 2004, 110, páginas, 409-418), en la neuropatía inducida por Taxol (Wang et al.; *Brain* 2004, 127, páginas, 671-679) y en los procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea et al.; *American Journal of Pathology* 2000, 157 (6), páginas 2065-2079).

El involucramiento de la calpaína en el desarrollo de enfermedades renales, tales como enfermedades renales crónicas, por ejemplo nefropatía diabética, también fue demostrado recientemente. Por consiguiente, Y. Shi et al. demostraron en modelos animales que el inhibidor natural de calpaína, calpastatina, es subregulado durante la reperfusión-isquemia renal (*Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000, 279, páginas 509-517). Además, A. Dnyanmote et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006, 215, páginas 146-157, han demostrado que la inhibición de calpaína por sobreexpresión de calpastatina reduce el avance de lesión renal inducida por DCVC en un modelo de insuficiencia renal aguda. Además, Peltier et al. han demostrado que la activación y secreción de calpaína promueve la lesión glomerular en la glomerulonefritis experimental (*J. Am. Soc. Nefrol.* 2006, 17, páginas 3415-3423). También se ha demostrado que los inhibidores de calpaína reducen la disfunción renal y las lesiones causadas por isquemia-reperfusión renal y por consiguiente puede ser de utilidad para mejorar la tolerancia del riñón contra una lesión renal asociada con una cirugía aortovascular o un trasplante renal (P. Chatterjee et al., *Biochem. Pharmacol.* 2005, 7, páginas 1121-1131).

La calpaína también se ha identificado como un mediador central esencial para la actividad parasitaria.

Los parásitos, tales como *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii*, aprovechan las calpaínas de la célula huésped para facilitar el escape de la vacuola parasitófora intracelular y/o la membrana plasmática del huésped. La inhibición de la calpaína-1 en eritrocitos hipotónicamente lisados y resellados impidió el escape de parásitos de *P. falciparum*, que fue restablecido por adición de calpaína-1 purificada. De manera similar, el egreso eficiente de *T. gondii* de fibroblastos de mamífero se bloqueó ya sea mediante una supresión mediada por ARN de interferencia pequeño o supresión genética de la actividad de calpaína y se podría restablecer por complementación genética (D. Greenbaum et al., *Science* 324, 794 (2009). Dado que los parásitos que no pueden escapar de sus células huésped no pueden proliferar, esto podría sugerir una estrategia para una terapéutica anti-parasitaria. Se ha demostrado que la inhibición farmacológica de calpaína ejerce actividad anti-malaria, y por ende presentaría una nueva estrategia como estrategia anti-parasitaria, tal como en el caso de las enfermedades causadas por infecciones oportunistas como malaria o toxoplasmosis (Li et al., *Mol Biochem Parasitol.*, 2007; 155(1): 26-32; Jung et al., *Archives of Pharmacol Research* (2009), 32(6), 899-906, Chandramohanadas et al., *Science* (2009), 324, 794).

Otras aplicaciones posibles de los inhibidores de calpaína se describen con detalle en: M. Pietsch et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 270-293; M.E. Saez et al.; *Drug Discovery Today* 2006, 11 (19/20), páginas 917-923; N. O. Carragher, *Curr. Pharm. Design* 2006, 12, páginas 615-638; K. K. Wang et al.; *Drugs of the Future* 1998, 23 (7), páginas 741-749; y *Trends in Pharmacol. Sci.* 1994, 15, páginas 412-419.

Con los inhibidores de calpaína descritos hasta la fecha, se puede distinguir en general entre inhibidores irreversibles y reversibles, e inhibidores peptídicos y no peptídicos.

5 Habitualmente, los inhibidores irreversibles son sustancias alquilantes. Los mismos tienen la desventaja que en primer lugar reaccionan de manera no selectiva y/o son inestables en el cuerpo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes con frecuencia muestran efectos secundarios no deseados, tal como toxicidad, y por lo tanto su aplicación está muy restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen, por ejemplo, epóxidos tales como E64,  $\alpha$ -halo cetonas y disulfuros.

10 Una gran cantidad de los inhibidores reversibles de calpaína conocidos son aldehídos peptídicos derivados en particular de di-o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Fe-H (MDL 28170). También se han descrito derivados y profármacos derivados estructuralmente de aldehídos, en especial los correspondientes acetales y hemiacetales (por ejemplo hidroxitetrahidrofuranos, hidroxioxazolidinas, hidroximorfolinas, etc), pero también iminas o hidrazonas. Sin embargo, bajo condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y compuestos relacionados habitualmente  
15 tienen la desventaja que con frecuencia son inestables, debido a su reactividad, se metabolizan rápidamente y son propensos a sufrir reacciones inespecíficas que también pueden causar efectos tóxicos (J. A. Fehrentz y B. Castro, Synthesis 1983, páginas 676-78).

20 En años recientes, se han descrito diversas carboxamidas no peptídicas con una función  $\beta$ -ceto en la unidad amina y que inhiben la calpaína. Así, en WO 98/16512 se describen derivados ácido 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con un compuesto ácido 4-piperidincarboxílico. En WO 99/17775 se describen compuestos similares que se amidan con un ácido quinolincarboxílico. WO 98/25883, WO 98/25899 y WO 99/54294 describen derivados de ácidos 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con un ácido benzoico sustituido. En WO 99/61423 se describen derivados de ácidos 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con  
25 un ácido carboxílico aromático que lleva un residuo tetrahydroquinolina/isoquinolina y 2,3-dihidroindol/isoindol. Se describen compuestos similares en donde el residuo de ácido carboxílico aromático contiene un radical heterocicloalquilo o un radical (hetero)arilo que está unido opcionalmente por medio de un conector en WO 99/54320, WO 99/54310, WO 99/54304 y WO 99/54305. Asimismo, en WO 08/080969 se describen nicotinamidas de derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico que en la posición 2 del anillo piridina están unidos a un pirazol sustituido por medio de un átomo de nitrógeno. En WO 03/080182 se describe el uso de las amidas mencionadas anteriormente en el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos mencionados allí también presentan diversas desventajas, en particular una selectividad baja o ausente con respecto a las cisteína proteasas relacionadas, como por ejemplo diversas catepsinas, y asimismo posiblemente  
30 presentan efectos secundarios no deseados.

35 En WO 07/016589 y WO 08/106130 se describen derivados ácido 2-oxo-carboxílico que contiene un grupo 2-pirrolidincarboxilamido N-acilado en la posición 3. También se divulga su uso para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

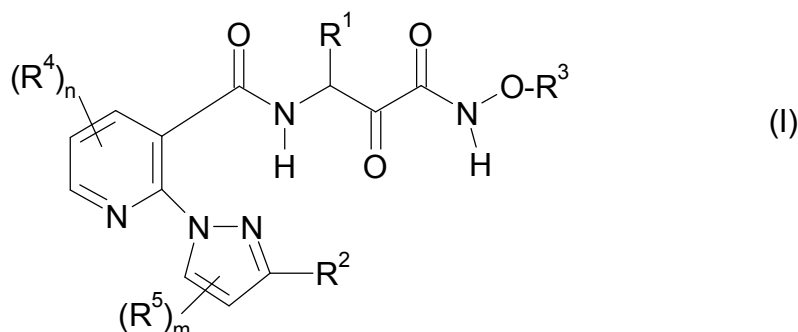
40 Se ha demostrado que las carboxamidas que comprenden una porción  $\alpha$ -cetoamida en el componente amina, en particular las que se describen en WO 08/080969, son inhibidores de calpaína altamente eficaces y selectivos. Sin embargo, como descubrieron los inventores de la presente invención, en algunos casos tienen una estabilidad citosólica limitada, en humanos, posiblemente dando como resultado una depuración prematura del citosol. Como consecuencia, posiblemente sea insuficiente la farmacocinética de estos compuestos.

45 El documento WO 2010/128102 se refiere a carboxamidas que comprenden un resto  $\alpha$ -cetoamida en el componente amina, estando el grupo carboxamida unido a un anillo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que tiene un grupo con deficiencia de electrones como un miembro de anillo. Los compuestos son útiles como inhibidores de calpaína.

50 Se cree que la degradación citosólica de dichos compuestos carboxamida que tienen una porción  $\alpha$ -cetoamida principalmente es causada por reducción metabólica de la función carbonilo en la posición  $\alpha$ . La reducción del carbonilo es un paso importante en el metabolismo de Fase I de drogas que contienen carbonilo por conversión de porciones aldehído, cetona o quinona en alcoholes para facilitar la eliminación por conjugación de Fase II o excreción directa (M.J.C. Rosemond y J. S. Walsh: " Human carbonyl reduction pathways and a strategy for their study in vitro", Drug Metabolism Reviews, 2004, 36, 335-361). Las actividades reductoras de carbonilo en humanos son ubicuas, están presentes en muchos tejidos incluyendo en hígado, pulmón, cerebro, corazón, riñón y sangre. Se han caracterizado múltiples enzimas reductoras de carbonilo humanas, incluyendo deshidrogenasas/reductasas, aldo-cetoreductasas (AKR) y quinona reductasas (QR) de cadena mediana (MDR) y de cadena corta (SDR), la mayoría de las cuales está presente en los citosoles de hígado, excepto por algunos miembros de la familia SDR  
55 que se encuentran en microsomas y mitocondrias de hígado como se describe en F. Hoffmann y E. Maser: " Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the shortchain dehydrogenases/reductases superfamily", Drug Metabolism Reviews 2007, 39, 87-144.

60 La presente invención se basa entonces en el objeto de proporcionar compuestos que inhiban calpaína con gran afinidad y selectividad. Se considera además que los compuestos podrían presentar una mayor estabilidad citosólica en células humanas, tales como hepatocitos, y en consecuencia una mejor farmacocinética.

Este y otros objetivos se alcanzan con los compuestos carboxamida de la fórmula general I que se describen a continuación, las sales farmacéuticamente adecuadas, profármacos, hidratos y tautómeros de los mismos:



5  
en donde

10  $R^1$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde un grupo CH<sub>2</sub> en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1b}$ , arilo, hetarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hetaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados puede no estar sustituido o tener 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes  $R^{1c}$ , donde  $R^{1a}$  se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH<sub>2</sub>COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, COOR<sup>a1</sup>, CONR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>a4</sup>, NR<sup>a2</sup>-CO-R<sup>a5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>a4</sup> y NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>,  $R^{1b}$  se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH<sub>2</sub>COOH, halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , COOR<sup>b1</sup>, CONR<sup>b2</sup>R<sup>b3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>b2</sup>R<sup>b3</sup>, NR<sup>b2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>b4</sup>, NR<sup>b2</sup>-CO-R<sup>b5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>b4</sup> y NR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup>, además dos radicales  $R^{1b}$  pueden formar juntos un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o 2 radicales  $R^{1b}$  unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar también junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno,  $R^{1c}$  se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, OCH<sub>2</sub>COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1b}$ , arilo, hetarilo, O-arilo, O-CH<sub>2</sub>-arilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1d}$ , COOR<sup>c1</sup>, CONR<sup>c2</sup>R<sup>c3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>c3</sup>, NR<sup>c2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>c4</sup>, NR<sup>c2</sup>-CO-R<sup>c5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>c4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> con q = 2, 3, 4, 5 o 6; donde  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$  y  $R^{c1}$  son en forma independiente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetarilo o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$  y  $R^{c2}$  son en forma independiente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetarilo o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , y  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$  y  $R^{c3}$  son en forma independiente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetarilo o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , o los dos radicales  $R^{a2}$  y  $R^{a3}$ , o  $R^{b2}$  y  $R^{b3}$  o  $R^{c2}$  y  $R^{c3}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo con

- 5 nitrógeno de entre 3 y 7 miembros opcionalmente sustituido que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales idénticos o diferentes del grupo de O, N, S como miembros del anillo,  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$  y  $R^{c4}$  son en forma independiente entre sí alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetarilo o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , y  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$  y  $R^{c5}$  tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$  y  $R^{c1}$ ;
- 10  $R^{a6}$ ,  $R^{b6}$  y  $R^{c6}$  son en forma independiente entre sí H, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , CO-alquilo  $C_1-C_6$ , CO-O-alquilo  $C_1-C_6$ ,  $SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ , arilo, hetarilo, O-arilo,  $OCH_2$ -arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo  $C_1-C_4$ ), CO-(hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ ), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo  $C_1-C_4$ ), CO-O-(hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ ),  $SO_2$ -arilo,  $SO_2$ -hetarilo,  $SO_2$ -(aril-alquilo  $C_1-C_4$ ) o  $SO_2$ -(hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ ), donde arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , y  $R^{a7}$ ,  $R^{b7}$  y  $R^{c7}$  son en forma independiente entre sí H, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetarilo o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , o los dos radicales  $R^{a6}$  y  $R^{a7}$ , o  $R^{b6}$  y  $R^{b7}$  o  $R^{c6}$  y  $R^{c7}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros opcionalmente sustituido que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales  $R^{1b}$  o dos radicales  $R^{1c}$  unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo;
- 20  $R^{1d}$  se selecciona entre halógeno, OH, SH,  $NO_2$ ,  $COOH$ ,  $C(O)NH_2$ , CHO, CN,  $NH_2$ ,  $OCH_2COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , haloalquiltio  $C_1-C_6$ , CO-alquilo  $C_1-C_6$ , CO-O-alquilo  $C_1-C_6$ , NH-alquilo  $C_1-C_6$ , NHCHO, NH-C(O) alquilo  $C_1-C_6$  y  $SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 25  $R^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , donde un grupo  $CH_2$  en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{2b}$ , arilo, O-arilo, O- $CH_2$ -arilo, hetarilo, aril-alquilo  $C_1-C_6$ , aril-alquenilo  $C_2-C_6$ , hetaril-alquilo  $C_1-C_4$  o hetaril-alquenilo  $C_2-C_6$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{2c}$  idénticos o diferentes; donde  $R^{2b}$  tiene uno de los significados indicados para  $R^{1b}$ , y  $R^{2c}$  tiene uno de los significados indicados para  $R^{1c}$ ;
- 30  $R^3$  es haloalquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_3-C_6$ , alquinilo  $C_3-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_2$ , heterocicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_2$ , donde alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 7 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{3a}$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetarilo o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{3d}$ , donde  $R^{3a}$  tiene uno de los significados indicados para  $R^{1a}$ , y  $R^{3d}$  tiene uno de los significados indicados para  $R^{1d}$ ;
- 35  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan en forma independiente entre sí entre halógeno,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , O- $CF_3$ , O- $CHF_2$ , O- $CH_2F$ ,  $COOH$ ,  $OCH_2COOH$ , alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ -alquilo  $C_1-C_2$ , alquiltio  $C_1-C_2$ ,  $CH_2NRR'$ , donde
- 40 R y  $R'$  se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$ ;
- 45 m es 0, 1 o 2; y
- 50 n es 0, 1 o 2.

65 donde los profármacos son compuestos de la fórmula I, en la que n, m,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente y donde el átomo de oxígeno del grupo ceto en la posición  $\alpha$  con respecto al resto amida está reemplazado por un grupo O-Alq-O, S-Alq-O o S-Alq-S, donde Alq es alcandiilo  $C_2-C_5$  lineal, que puede estar sin

sustituir o sustituido con 1,2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno o el grupo ceto en la posición α con respecto al resto amida está reemplazado por un grupo C=NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere a los compuestos carboxamida de la fórmula general I, a sus tautómeros, los hidratos de los mismos, las sales de los compuestos carboxamida I farmacéuticamente adecuadas, los profármacos de I y las sales de los profármacos, tautómeros o hidratos de I farmacéuticamente apropiados.

10 Los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros inhiben efectivamente la calpaína aún a concentraciones bajas. Se distinguen además por una gran selectividad con relación a la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S, y por su mayor estabilidad contra la degradación citosólica.

15 Por lo tanto, los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros son particularmente apropiados para tratar trastornos y condiciones en seres vivos, en especial en seres humanos, que están asociados con una gran actividad de calpaínas.

20 Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de compuestos carboxamida de la fórmula I, sus tautómeros, sus hidratos, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente apropiadas en la elaboración de un medicamento, en particular de un medicamento adecuado para el tratamiento de un trastorno o una condición asociada con una gran actividad de calpaína.

25 La invención se refiere además a un medicamento, en particular a un medicamento que es apropiado para el tratamiento de un trastorno o una condición asociada con una gran actividad de calpaínas. El medicamento comprende al menos un compuesto carboxamida de la fórmula I, descrito en la presente, el tautómero, el hidrato o una profármaco del compuesto I, o una sal farmacéuticamente apropiada del compuesto I o del tautómero, hidrato o una profármaco de I.

30 La presente invención también se relaciona con compuestos carboxamida, que se seleccionan del grupo que consiste de:

35 1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, sus estereoisómeros (2R)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y (2S)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, así como mezclas de estos estereoisómeros,

1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, sus estereoisómeros (2R)-1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y (2S)-1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, así como mezclas de estos estereoisómeros,

40 1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, sus estereoisómeros (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y (2S)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, así como mezclas de estos estereoisómeros,

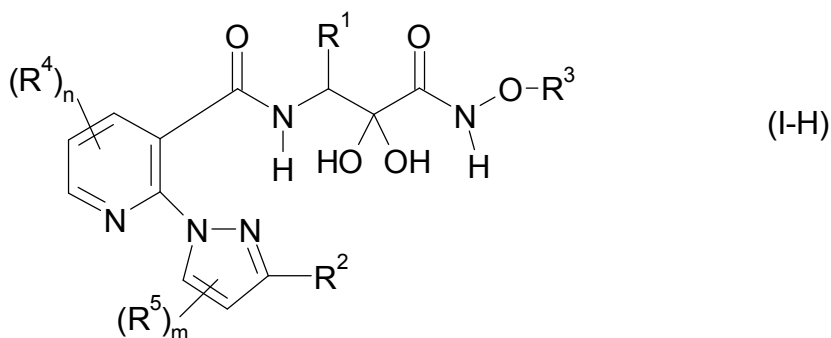
45 1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, sus estereoisómeros (2R)-1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y (2S)-1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, así como mezclas de estos estereoisómeros,

50 1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, sus estereoisómeros (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y (2S)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, así como mezclas de estos estereoisómeros, y los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos.

55 Estos compuestos carboxamida, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros como los compuestos de la fórmula I inhiben eficazmente la calpaína aún a concentraciones bajas. Se distingue además por una gran selectividad con relación a la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S, y por su mayor estabilidad contra la degradación citosólica. Por ello, estos compuestos carboxamida son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos y condiciones en criaturas, en especial en criaturas humanas, asociados con una actividad elevada de calpaína. Por ello la invención también se relaciona con el uso de estos compuestos carboxamida, sus tautómeros, sus hidratos y sus sales farmacéuticamente apropiadas para la elaboración de un medicamento, en particular de un medicamento adecuado para el tratamiento de un trastorno o una condición que está asociada con una actividad elevada de calpaína según se describe en la presente para los compuestos de la fórmula I. Con respecto a los tautómeros, los hidratos, las sales farmacéuticamente apropiadas o los profármacos, se hace referencia a los compuestos de la fórmula I.

65

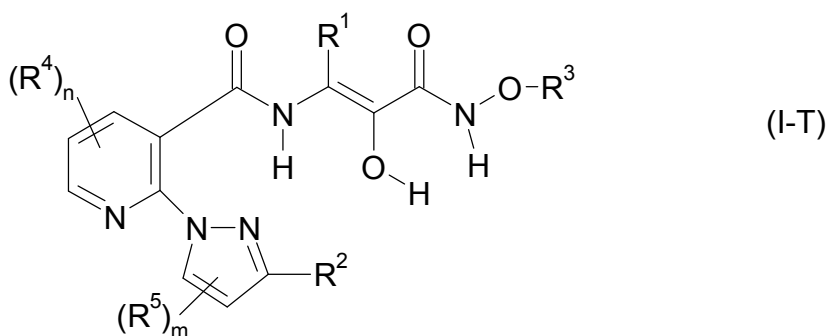
Los compuestos carboxamida de la fórmula I pueden estar presentes en la forma de la  $\alpha$ -cetoamida, como se muestra en la fórmula I. Como alternativa, también pueden estar presentes en la forma de un hidrato, es decir el grupo ceto en la posición  $\alpha$  con relación a la porción amida en el componente amina es transformado en dos grupos hidroxil geminales, como se muestra en la siguiente fórmula I-H.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , m y n en la fórmula I-H tienen los significados que se mencionaron previamente.



En presencia de agua, en especial bajo condiciones fisiológicas, habitualmente tanto la forma  $\alpha$ -cetoamida como la forma hidrato están presentes en una mezcla.

Cuando en las siguientes fórmulas y descripciones solamente se indica la forma  $\alpha$ -cetoamida, se pretende incluir también el hidrato y mezclas de los mismos con la forma  $\alpha$ -cetoamida a menos que se indique lo contrario. Los hidratos y las formas  $\alpha$ -cetoamida son igualmente apropiados como inhibidores de calpaína.

Los compuestos carboxamida de la fórmula I de la invención también pueden formar tautómeros que son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína. Los ejemplos particulares de tautómeros que se pueden mencionar son los compuestos de la fórmula I-T:



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , m y n en la fórmula I-T tienen los significados que se mencionaron previamente.

Los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I también pueden formar hemiacetales, hemicetales, acetales o cetales con alcoholes. Estos compuestos son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína ya que son profármacos de los compuestos I. Por lo tanto, los compuestos donde uno o ambos grupos hidroxil geminales que se muestran en la fórmula I-H comprenden un radical derivado de un alcohol, y en especial alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , también se pueden usar de acuerdo con la invención.

El término profármaco, según se usa en la presente y en las reivindicaciones se refiere a un compuesto que es transformado bajo condiciones metabólicas en un compuesto de la fórmula I. Además de los hemiacetales, hemicetales, acetales y cetales, los profármacos de los compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde el átomo de oxígeno del grupo ceto en la posición  $\alpha$  con respecto a la porción amida es reemplazado por un grupo O-Alq-O, S-Alq-O o S-Alq-S, donde Alq es  $C_2$ - $C_5$ -alcandilo lineal, que puede estar sustituido o no sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo  $C_1$ - $C_4$  o halógeno, donde los ejemplos de dichos grupos incluyen  $O(CH_2)_2O$ ,  $O(CH_2)_5O$ ,  $O(CH_2)_4O$ ,  $S(CH_2)_2O$ ,  $S(CH_2)_5O$ ,  $S(CH_2)_4O$ , etc. Otros profármacos de los compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde el grupo ceto en la posición  $\alpha$  con respecto a la porción amida es reemplazado por un grupo  $C=NR^6$ , donde  $R^6$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , alqueno  $C_2$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , cicloalquil  $C_3$ - $C_6$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ ,  $C_2$ - $C_6$ -alquenoiloxi, cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , cicloalquil  $C_3$ - $C_6$ - $C_1$ - $C_4$ -alquiloiloxi. Bajo condiciones metabólicas, los profármacos mencionados previamente son transformados en los correspondientes compuestos  $\alpha$ -cetoamida de la fórmula I o en los correspondientes hidratos de la fórmula I-H. Por ello, dichos profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables también forman parte de la invención.



Igualmente es posible usar sales farmacéuticamente apropiadas de los compuestos carboxamida de la fórmula I, de sus tautómeros, sus hidratos o de sus profármacos, en especial sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados comprenden ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, nítrico ácido, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos con entre 1 y 12 átomos de carbono, por ejemplo ácido alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-alcanforsulfónicos, y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácidos di-y tricarbónicos y ácidos hidroxycarbónicos con entre 2 y 10 átomos de carbono, como por ejemplo ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido cis-y trans-cinámico, ácido furan-2-carboxílico y ácido benzoico. Otros ácidos apropiados se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I se pueden encontrar en la forma de mono-, di-, tri- o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 o 4 de las moléculas de los ácidos mencionados anteriormente por cada molécula de la fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como un anión.

Los compuestos de la invención se pueden encontrar en la forma de una mezcla de diastereómeros, o de una mezcla enriquecida en uno de los dos diastereómeros o de compuestos que esencialmente son diastereoméricamente puros (exceso de diastereómero de > 90 %). Los compuestos preferentemente se encuentran en la forma de compuestos que esencialmente son diastereoméricamente puros (exceso de diastereómero de > 90 %). Los compuestos I de la invención además se pueden encontrar en la forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como un racemato), de una mezcla de enantiómeros enriquecida en uno de los dos enantiómeros, o compuestos que esencialmente son enantioméricamente puros (exceso enantiomérico ee > 90 %). Sin embargo, los compuestos de la invención con frecuencia tienden a sufrir racemización con relación a la estereoquímica del átomo de carbono que lleva el radical R<sup>1</sup>, de manera que a menudo se obtienen mezclas con relación a dicho átomo de carbono, o los compuestos que muestran una estereoquímica uniforme con relación a dicho átomo de C forman mezclas bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, con relación a otros centros quirales y la aparición, asociados a los mismos, de enantiómeros y diastereómeros, se prefieren emplear compuestos enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se especifique lo contrario, los términos "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquenilo", "alquinilo", "alquilenos" y los radicales derivados de los mismos siempre incluyen además, respectivamente, "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquenilo", "alquinilo" y "alquilenos", tanto no ramificados como ramificados.

El sufijo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> indica el respectivo número de carbonos en la unidad hidrocarburo. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes halogenados preferentemente contienen entre uno y cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes, en especial átomos de flúor o átomos de cloro. En el contexto de la descripción, "alquilenos C<sub>0</sub>" o (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> o expresiones similares indican, a menos que se indique lo contrario, un enlace individual.

El término "halógeno" indica, en cada caso, flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Los ejemplos de otros significados comprenden:

Alquilo, y las porciones alquilo, por ejemplo, en alcoxi, alquiltio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcóxialquilo: radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C, por ejemplo 1 a 4, 1 a 6 o 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una modalidad de la invención, alquilo significa grupos alquilo pequeños tales como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otra modalidad de la invención, alquilo significa grupos alquilo más grandes tales como alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>.

Haloalquilo: un radical alquilo que en general tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C como se menciona precedentemente, cuyos átomos de hidrógeno se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo, y las porciones cicloalquilo, por ejemplo, en cicloalcoxi o cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: grupos hidrocarburo monocíclicos saturados que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 miembros carbono del anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

5 Porciones alqueno, y alqueno, por ejemplo, en aril-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>): radicales hidrocarburo monoinsaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 a 2 a 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, por ejemplo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como eteno, 1-propeno, 2-propeno, 1-metileteno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-metil-2-propeno, 2-metil-2-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propeno, 1,2-dimetil-1-propeno, 1,2-dimetil-2-propeno, 1-etil-1-propeno, 1-etil-2-propeno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, 5-hexeno, 1-metil-1-penteno, 2-metil-1-penteno, 3-metil-1-penteno, 4-metil-1-penteno, 1-metil-2-penteno, 2-metil-2-penteno, 3-metil-2-penteno, 4-metil-2-penteno, 1-metil-3-penteno, 2-metil-3-penteno, 3-metil-3-penteno, 4-metil-3-penteno, 1-metil-4-penteno, 2-metil-4-penteno, 3-metil-4-penteno, 4-metil-4-penteno, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propeno, 1-etil-1-metil-2-propeno, 1-etil-2-metil-1-propeno, 1-etil-2-metil-2-propeno.

Alquino: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo, 2 a 4, 2 a 6 o 2 a 10 átomos de carbono y una o dos enlaces triples en cualquier posición pero no adyacente, por ejemplo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-metil-2-propino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1-metil-2-butino, 1-metil-3-butino, 2-metil-3-butino, 3-metil-1-butino, 1,1-dimetil-2-propino, 1-etil-2-propino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino, 5-hexino, 1-metil-2-pentino, 1-metil-3-pentino, 1-metil-4-pentino, 2-metil-3-pentino, 2-metil-4-pentino, 3-metil-1-pentino, 3-metil-4-pentino, 4-metil-1-pentino, 4-metil-2-pentino, 1,1-dimetil-2-butino, 1,1-dimetil-3-butino, 1,2-dimetil-3-butino, 2,2-dimetil-3-butino, 3,3-dimetil-1-butino, 1-etil-2-butino, 1-etil-3-butino, 2-etil-3-butino, 1-etil-1-metil-2-propino.

Alcoxi o porciones alcoxi, por ejemplo, en alcoxilalquilo:

Alquilo, según se definió precedentemente, que tiene preferentemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C, el cual se une mediante un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletox, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletox, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

Haloalcoxi: alcoxi según se describió previamente, en donde los átomos de hidrógeno de estos grupos se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno, por ejemplo haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromo-propoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-yodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-yodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodeca-fluorohexoxi, específicamente clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluoro-metoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Alcoxilalquilo: un radical alquilo que en general tiene 1 a 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical alcoxi que en lo general tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos de los mismos son CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-propoximetilo, CH<sub>2</sub>-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH<sub>2</sub>-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletox)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletox)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metil-etoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletox)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletox)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletox)propilo, 2-(metoxi)-butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletox)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletox)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletox)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletox)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metil-etoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-

(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

Alquiltio: alquilo según se definió antes que preferentemente tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C, que se une mediante un átomo de S, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio y semejantes.

Haloalquiltio: haloalquilo según se definió precedentemente que preferentemente tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C, que se unen mediante un átomo de S, por ejemplo fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio y heptafluoropropiltio.

Ariolo: un radical hidrocarburo aromático mono-, bi- o tricíclico tal como fenilo o naftilo, en especial fenilo.

Heterocicliolo: un radical heterocíclico que puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático y el cual en general tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos del anillo, donde por lo general 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3, de los átomos del anillo son heteroátomos tales como N, S o O, además de átomos de carbono como miembros del anillo.

Los ejemplos de heterociclos saturados comprenden en particular:

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

Anillos saturados unidos a C de 3-4 miembros tales como  
2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo.

Anillos saturados unidos a C de 5 miembros tales como

tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroiso-tiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo.

Anillos saturados unidos a C de 6 miembros tales como:

tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatían-2-ilo, 1,3-oxatían-4-ilo, 1,3-oxatían-5-ilo, 1,3-oxatían-6-ilo, 1,4-oxatían-2-ilo, 1,4-oxatían-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados unidos a N de 5 miembros:

tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

Anillos saturados unidos a N de 6 miembros:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidro-piridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

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

Anillos parcialmente insaturados unidos a C de 5 miembros, tales como:

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidro-furan-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidro-tien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

Anillos parcialmente insaturados unidos a C de 6 miembros, tales como:

2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidro-piridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidro-pirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-

dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

5 Anillos parcialmente insaturados unidos a N de 5 miembros, tales como:

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

Anillos parcialmente insaturados unidos a N de 6 miembros tales como:

15 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-piridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

25 Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que en general tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, si fuera apropiado, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de átomos de carbono como miembros del anillo: por ejemplo

30 Radicales heteroaromáticos unidos a C de 5 miembros que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, si fuera apropiado, que tienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tales como:

35 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

Radicales heteroaromáticos unidos a C de 6 miembros que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tales como:

40 piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

Radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos a N que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tales como:

45 pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

50 Heterociclilo, también incluye heterociclos bicíclicos que contienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros previamente mencionados y otro carbociclo saturado, insaturado o aromático fusionado al mismo, por ejemplo un anillo benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, u otro anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros fusionado al mismo, donde el último también puede ser saturado, insaturado o aromático. Estos heterociclos bicíclicos incluyen, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y benzimidazolilo. Los ejemplos de radicales no aromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden un anillo benceno fusionado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

Arilalquilo: un radical arilo definido precedentemente que se une mediante un grupo alquileo, en particular mediante un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo bencilo, 1-fenil-etilo y 2-feniletilo (= fenetilo).

60 Arilalquenilo: un radical arilo definido precedentemente, que se une mediante un grupo alquenileno, en particular mediante un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-feniletén-1-ilo y 1-feniletén-1-ilo.

Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo, definido precedentemente, que se une mediante un átomo de oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

65

Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo, definido precedentemente, que se une mediante un grupo alquileo, en particular mediante un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

- 5 Heterociclilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclilo o hetarilo, definido precedentemente, que se une mediante un grupo alquileo, en particular mediante un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno.

La expresión "opcionalmente sustituido " significa, en el contexto de la presente invención, que la porción respectiva se sustituye o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, SH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-fenilo, O-CH<sub>2</sub>-fenilo, CONH-fenilo, SO<sub>2</sub>NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO<sub>2</sub>NH-hetarilo, SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-hetarilo y NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Con respecto a su uso como inhibidores de calpaína, las variables R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m y n tienen preferentemente los siguientes significados, que representan, ya sea solos y combinados, al menos una o todas, las configuraciones especiales de los compuestos de la fórmula I:

- 20 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferentemente alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>1a</sup>, en particular alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido, específicamente alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> no sustituido,  
 25 cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, 1-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-)etilo o 2-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-)etilo, donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R<sup>1b</sup>, muy específicamente ciclohexilmetilo,  
 fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo como por ejemplo tienilmetilo, piridinilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R<sup>1c</sup>.  
 30 Más preferentemente R<sup>1</sup> es fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, donde fenilo y hetarilo pueden no estar sustituidos o tener 1 o 2 radicales idénticos o diferentes R<sup>1c</sup> como se define aquí, donde R<sup>1c</sup> se selecciona en particular entre halógeno, específicamente flúor y cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En particular, R<sup>1</sup> es bencilo, donde el grupo fenilo de bencilo puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales idénticos o diferentes R<sup>1c</sup> como se define aquí, donde R<sup>1c</sup> se selecciona en particular entre flúor, cloro,  
 35 metilo y metoxi.  
 En relación con esto, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> cuando están presentes tienen los significados mencionados. En particular:  
 R<sup>1a</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>1b</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 40 R<sup>1c</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, SH, CN, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 45 O-fenilo, O-CH<sub>2</sub>-fenilo, CONH-fenilo, SO<sub>2</sub>NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO<sub>2</sub>NH-hetarilo, SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-hetarilo, NH-CO-hetarilo donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 0, y  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> con q = 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 2, donde  
 50 R<sup>c6</sup>, R<sup>c7</sup> son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.  
 R<sup>1c</sup> se selecciona en particular entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, O-CHF<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>F OCF<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> con p = 0, 1 o 2, donde  
 55 R<sup>c6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y .  
 R<sup>c7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o  
 los dos radicales R<sup>c6</sup> y R<sup>c7</sup> forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.  
 R<sup>1c</sup> es en particular halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub> o O-CH<sub>2</sub>F.  
 60 R<sup>2</sup> es cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilmetilo, 1-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-)etilo o 2-(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-)etilo, donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R<sup>2b</sup>,  
 arilo o hetarilo, donde arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o

tener 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{2c}$  idénticos o diferentes, aril-alquilo  $C_1-C_6$ , aril-alqueno  $C_2-C_6$  o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 3 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{2c}$  idénticos o diferentes.

5 Más preferentemente  $R^2$  es arilo, hetarilo, aril-alquilo  $C_1-C_6$ , aril-alqueno  $C_2-C_6$  o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , en particular arilo o hetarilo, y específicamente fenilo, tienilo o piridilo, donde arilo y hetarilo (o fenilo, tienilo y piridilo) pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2, radicales  $R^{2c}$  idénticos o diferentes.

En particular,  $R^2$  es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales  $R^{2c}$  como se define aquí, dándose preferencia particular a compuestos donde  $R^{2c}$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ ,  
10 alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$  con  $p = 0, 1$  o  $2$ , donde

$R^{c6}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  y .

$R^{c7}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  o

15 los dos radicales  $R^{c6}$  y  $R^{c7}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ .

Más preferentemente  $R^2$  es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$  y  $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$  con  $p = 0, 1$  o  $2$ , donde

$R^{c6}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  y .

$R^{c7}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  o

25 los dos radicales  $R^{c6}$  y  $R^{c7}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ .

En una forma de modalidad particular,  $R^2$  es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 radical seleccionado entre flúor, cloro, metilo y metoxi.

En relación con esto  $R^{2b}$  y  $R^{2c}$  cuando están presentes tienen los significados mencionados. En particular:

35  $R^{2b}$  es halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , OH, CN,  $CF_3$ , O- $CF_3$ , COOH, O- $CH_2$ -COOH, alcoxi  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , COO-alquilo  $C_1-C_6$ , CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>NH-alquilo  $C_1-C_6$ , CONH-fenilo, SO<sub>2</sub>NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO<sub>2</sub>NH-hetarilo, CON-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , NH-CO-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-hetarilo, NH-CO-hetarilo o NR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup>, donde R<sup>b6</sup>, R<sup>b7</sup> son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , o junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; y

40  $R^{2c}$  es halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , OH, SH, CN,  $CF_3$ , O- $CF_3$ , COOH, O- $CH_2$ -COOH, alcoxi  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , COO-alquilo  $C_1-C_6$ , CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>NH-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>NH-fenilo, CON-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , NH-CO-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , O-fenilo, O- $CH_2$ -fenilo, CONH-fenilo, SO<sub>2</sub>NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO<sub>2</sub>NH-hetarilo, SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO<sub>2</sub>-hetarilo, NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ,

50  $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$  con  $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$  o  $6$ , en particular  $0$ , y  $-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$  con  $q = 2, 3, 4, 5$  o  $6$ , en particular  $2$ , donde  $R^{c6}$ ,  $R^{c7}$  son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , o junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ,

55  $R^{2c}$  se selecciona en particular entre halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$  con  $p = 0, 1$  o  $2$ , donde  $R^{c6}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  y  $R^{c7}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_4$  o los dos radicales  $R^{c6}$  y  $R^{c7}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ ;

60  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , alqueno  $C_3-C_5$ , alquino  $C_3-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_2$ , heterocicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ -alquilo  $C_1-C_2$ , en particular , donde alquilo, alqueno, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{xa}$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetarilo y hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{xd}$ , donde  $R^{xa}$  y  $R^{xd}$  tienen los significados que se han dado y en particular:

$R^{xa}$  es CN, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y

$R^{xd}$  es CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^3$  se selecciona en particular entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Más preferentemente  $R^3$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, específicamente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente prop-2-en-1-ilo (= alilo), but-2-enilo o but-3-enilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, específicamente ciclopropilo o ciclobutilo o ciclopentilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, específicamente ciclopropilmetilo, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, específicamente 2-(4-morfolinil)etilo o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, específicamente bencilo o 2-feniletilo.

$R^4$  y  $R^5$  son en forma independiente entre sí halógeno, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

Más preferentemente  $R^4$  y  $R^5$  son en forma independiente entre sí flúor, cloro, metilo, etilo, o metoxi, y específicamente flúor, cloro o metilo.

m y n son en forma independiente entre sí 0 o 1 y específicamente 0.

En cualquier otro caso, los radicales  $R^{1d}$ ,  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$ ,  $R^{a6}$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{c6}$ ,  $R^{a7}$ ,  $R^{b7}$ ,  $R^{c7}$ , R y R' tienen preferentemente uno de los siguientes significados en forma independiente entre sí salvo que se indique lo contrario:

$R^{1d}$ : halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  en forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$  en forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  en forma independiente entre sí: hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o  $R^{a2}$  con  $R^{a3}$  (y de la misma manera  $R^{b2}$  con  $R^{b3}$  y  $R^{c2}$  con  $R^{c3}$ ) junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  en forma independiente entre sí: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  en forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a6}$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{c6}$  en forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a7}$ ,  $R^{b7}$ ,  $R^{c7}$  en forma independiente entre sí: hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

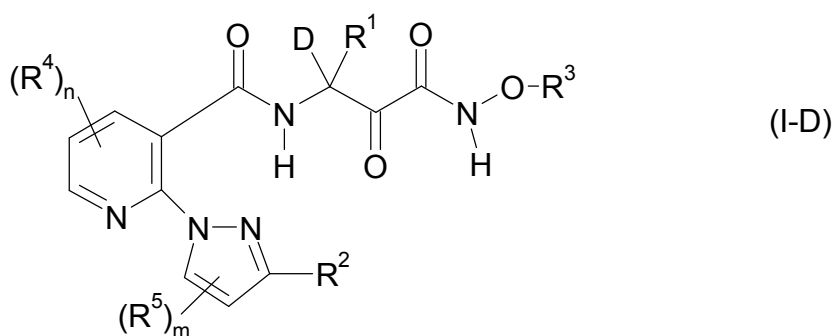
o  $R^{a6}$  con  $R^{a7}$  (y de la misma manera  $R^{b6}$  con  $R^{b7}$  y  $R^{c6}$  con  $R^{c7}$ ) junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R y R' en forma independiente entre sí: hidrógeno, metilo o etilo.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención los compuestos de la fórmula I tienen predominantemente configuración S en el átomo de carbono que tiene el radical  $R^1$ , y de acuerdo con una forma de modalidad particularmente preferida los compuestos I son completamente de configuración S en dicha posición.

De acuerdo con un aspecto de la invención el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono que tiene el radical  $R^1$  de un compuesto I se reemplaza por un átomo de deuterio, como se muestra en la fórmula I-D a continuación.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , m y n en la fórmula I-H tienen los significados que se han mencionado.





El grado de deuteración en dicha posición usualmente excede el 80 %, preferentemente excede el 90 % y en particular excede el 95 %. Los diastereómeros deuterados de la fórmula I-D usualmente muestran una estabilidad marcadamente más alta contra la racemización que sus contrapartes de la fórmula I, probablemente debido a un efecto isotópico cinético (véase F. Maltais et al. J. Med. Chem, DOI 10.1021/jm901023f). De este modo, es generalmente posible estabilizar la configuración S en el átomo de carbono que lleva el radical R<sup>1</sup> de los compuestos I de acuerdo con las formas de modalidad preferidas de la invención que se han mencionado, introduciendo un deuterio en ese átomo de carbono.

Los compuestos de las fórmulas generales I y I-H que se indican en las Tablas 1 a 35 a continuación, y sus tautómeros, profármacos y sales aceptables farmacéuticamente, representan en sí mismos formas de modalidad preferidas de la presente invención. Los significados de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> indicados en la Tabla A a continuación representan formas de modalidad de la invención que de la misma manera se prefieren en forma independiente entre sí y especialmente en combinación.

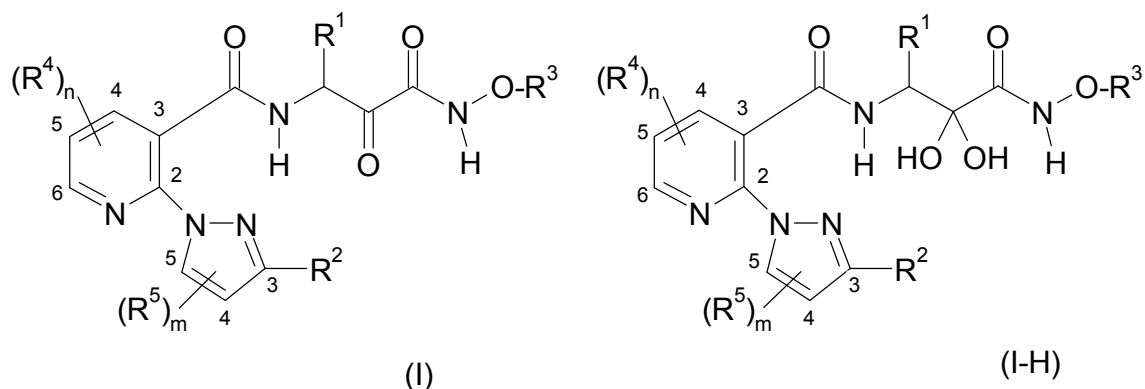


Tabla 1

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es bencilo, n = 0, por ejemplo (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> se encuentra ausente, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 2

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-fluoro-bencilo, n = 0, por ejemplo (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> se encuentra ausente, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 3

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-fluoro-bencilo, n = 0, por ejemplo (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> se encuentra ausente, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 4

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-cloro-bencilo, n = 0, por ejemplo (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> se encuentra ausente, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 5

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro-bencilo, n = 0, por ejemplo (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> se encuentra ausente, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

## Tabla 6

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-metoxi-bencilo,  $n = 0$ , por ejemplo  $(R^4)_n$  se encuentra ausente, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5

## Tabla 7

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es bencilo,  $(R^4)_n$  es 4-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

10

## Tabla 8

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 3-fluoro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 4-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

15

## Tabla 9

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-fluoro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 4-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

20

## Tabla 10

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 3-cloro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 4-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

25

## Tabla 11

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-cloro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 4-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

30

## Tabla 12

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-metoxi-bencilo,  $(R^4)_n$  es 4-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

35

## Tabla 13

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es bencilo,  $(R^4)_n$  es 5-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

40

## Tabla 14

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 3-fluoro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 5-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

45

## Tabla 15

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-fluoro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 5-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

50

## Tabla 16

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 3-cloro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 5-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

55

## Tabla 17

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-cloro-bencilo,  $(R^4)_n$  es 5-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

60

## Tabla 18

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde  $R^1$  es 4-metoxi-bencilo,  $(R^4)_n$  es 5-F, y la combinación de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $R^5$  para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

65

## Tabla 19

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-F, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5

## Tabla 20

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-F, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

10

## Tabla 21

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-F, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

15

## Tabla 22

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-F, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

20

## Tabla 23

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-F, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

25

## Tabla 24

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-metoxi-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-F, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

30

## Tabla 25

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 4-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

35

## Tabla 26

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 4-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

40

## Tabla 27

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 4-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

45

## Tabla 28

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 4-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

50

## Tabla 29

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 4-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

55

## Tabla 30

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-metoxi-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 4-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

60

## Tabla 31

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 5-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

65

## Tabla 32

Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 5-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 33

5 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 5-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 34

10 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 5-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 35

15 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 5-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 36

20 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-metoxi-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 5-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 37

25 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 38

30 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 39

35 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-fluoro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 40

40 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 3-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 41

45 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 42

50 Compuestos de las fórmulas I y I-H en donde R<sup>1</sup> es 4-metoxi-bencilo, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> es 6-Cl, y la combinación de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla A

Nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1	Fenilo	Metilo	0	-
A-2	2-Metilfenilo	Metilo	0	-
A-3	2-Metoxifenilo	Metilo	0	-
A-4	2-Clorofenilo	Metilo	0	-
A-5	2-Fluorofenilo	Metilo	0	-
A-6	3-Metilfenilo	Metilo	0	-
A-7	3-Metoxifenilo	Metilo	0	-
A-8	3-Clorofenilo	Metilo	0	-
A-9	3-Fluorofenilo	Metilo	0	-

55

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-10	4-Metilfenilo	Metilo	0	-
A-11	4-Metoxifenilo	Metilo	0	-
A-12	4-Clorofenilo	Metilo	0	-
A-13	4-Fluorofenilo	Metilo	0	-
A-14	2,4-Difluorofenilo	Metilo	0	-
A-15	2,6-Difluorofenilo	Metilo	0	-
A-16	3,5-Difluorofenilo	Metilo	0	-
A-17	2,4-Diclorofenilo	Metilo	0	-
A-18	2,6-Diclorofenilo	Metilo	0	-
A-19	3,5-Diclorofenilo	Metilo	0	-
A-20	2-Cloro-4-fluorofenilo	Metilo	0	-
A-21	Piridin-2-ilo	Metilo	0	-
A-22	Piridin-4-ilo	Metilo	0	-
A-23	Tien-2-ilo	Metilo	0	-
A-24	3-Trifluorometilfenilo	Metilo	0	-
A-25	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Metilo	0	-
A-26	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Metilo	0	-
A-27	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Metilo	0	-
A-28	Fenilo	Etilo	0	-
A-29	2-Metilfenilo	Etilo	0	-
A-30	2-Metoxifenilo	Etilo	0	-
A-31	2-Clorofenilo	Etilo	0	-
A-32	2-Fluorofenilo	Etilo	0	-
A-33	3-Metilfenilo	Etilo	0	-
A-34	3-Metoxifenilo	Etilo	0	-
A-35	3-Clorofenilo	Etilo	0	-
A-36	3-Fluorofenilo	Etilo	0	-
A-37	4-Metilfenilo	Etilo	0	-
A-38	4-Metoxifenilo	Etilo	0	-
A-39	4-Clorofenilo	Etilo	0	-
A-40	4-Fluorofenilo	Etilo	0	-
A-41	2,4-Difluorofenilo	Etilo	0	-
A-42	2,6-Difluorofenilo	Etilo	0	-
A-43	3,5-Difluorofenilo	Etilo	0	-
A-44	2,4-Diclorofenilo	Etilo	0	-
A-45	2,6-Diclorofenilo	Etilo	0	-
A-46	3,5-Diclorofenilo	Etilo	0	-
A-47	2-Cloro-4-fluorofenilo	Etilo	0	-
A-48	Piridin-2-ilo	Etilo	0	-
A-49	Piridin-4-ilo	Etilo	0	-
A-50	Tien-2-ilo	Etilo	0	-
A-51	3-Trifluorometilfenilo	Etilo	0	-
A-52	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Etilo	0	-
A-53	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Etilo	0	-
A-54	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Etilo	0	-
A-55	Fenilo	Alilo	0	-
A-56	2-Metilfenilo	Alilo	0	-
A-57	2-Metoxifenilo	Alilo	0	-
A-58	2-Clorofenilo	Alilo	0	-
A-59	2-Fluorofenilo	Alilo	0	-
A-60	3-Metilfenilo	Alilo	0	-
A-61	3-Metoxifenilo	Alilo	0	-
A-62	3-Clorofenilo	Alilo	0	-
A-63	3-Fluorofenilo	Alilo	0	-
A-64	4-Metilfenilo	Alilo	0	-
A-65	4-Metoxifenilo	Alilo	0	-
A-66	4-Clorofenilo	Alilo	0	-
A-67	4-Fluorofenilo	Alilo	0	-
A-68	2,4-Difluorofenilo	Alilo	0	-
A-69	2,6-Difluorofenilo	Alilo	0	-
A-70	3,5-Difluorofenilo	Alilo	0	-

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-71	2,4-Diclorofenilo	Alilo	0	-
A-72	2,6-Diclorofenilo	Alilo	0	-
A-73	3,5-Diclorofenilo	Alilo	0	-
A-74	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	0	-
A-75	Piridin-2-ilo	Alilo	0	-
A-76	Piridin-4-ilo	Alilo	0	-
A-77	Tien-2-ilo	Alilo	0	-
A-78	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	0	-
A-79	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Alilo	0	-
A-80	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Alilo	0	-
A-81	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	0	-
A-82	Fenilo	Ciclopropilo	0	-
A-83	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-84	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	0	-
A-85	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-86	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-87	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-88	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	0	-
A-89	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-90	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-91	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-92	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	0	-
A-93	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-94	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-95	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-96	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-97	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-98	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-99	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-100	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-101	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-102	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	0	-
A-103	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	0	-
A-104	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	0	-
A-105	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-106	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilo	0	-
A-107	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilo	0	-
A-108	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	0	-
A-109	Fenilo	Propilo	0	-
A-110	2-Metilfenilo	Propilo	0	-
A-111	2-Metoxifenilo	Propilo	0	-
A-112	2-Clorofenilo	Propilo	0	-
A-113	2-Fluorofenilo	Propilo	0	-
A-114	3-Metilfenilo	Propilo	0	-
A-115	3-Metoxifenilo	Propilo	0	-
A-116	3-Clorofenilo	Propilo	0	-
A-117	3-Fluorofenilo	Propilo	0	-
A-118	4-Metilfenilo	Propilo	0	-
A-119	4-Metoxifenilo	Propilo	0	-
A-120	4-Clorofenilo	Propilo	0	-
A-121	4-Fluorofenilo	Propilo	0	-
A-122	2,4-Difluorofenilo	Propilo	0	-
A-123	2,6-Difluorofenilo	Propilo	0	-
A-124	3,5-Difluorofenilo	Propilo	0	-
A-125	2,4-Diclorofenilo	Propilo	0	-
A-126	2,6-Diclorofenilo	Propilo	0	-
A-127	3,5-Diclorofenilo	Propilo	0	-
A-128	2-Cloro-4-fluorofenilo	Propilo	0	-
A-129	Piridin-2-ilo	Propilo	0	-
A-130	Piridin-4-ilo	Propilo	0	-
A-131	Tien-2-ilo	Propilo	0	-

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-132	3-Trifluorometilfenilo	Propilo	0	-
A-133	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Propilo	0	-
A-134	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Propilo	0	-
A-135	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Propilo	0	-
A-136	Fenilo	Isopropilo	0	-
A-137	2-Metilfenilo	Isopropilo	0	-
A-138	2-Metoxifenilo	Isopropilo	0	-
A-139	2-Clorofenilo	Isopropilo	0	-
A-140	2-Fluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-141	3-Metilfenilo	Isopropilo	0	-
A-142	3-Metoxifenilo	Isopropilo	0	-
A-143	3-Clorofenilo	Isopropilo	0	-
A-144	3-Fluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-145	4-Metilfenilo	Isopropilo	0	-
A-146	4-Metoxifenilo	Isopropilo	0	-
A-147	4-Clorofenilo	Isopropilo	0	-
A-148	4-Fluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-149	2,4-Difluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-150	2,6-Difluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-151	3,5-Difluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-152	2,4-Diclorofenilo	Isopropilo	0	-
A-153	2,6-Diclorofenilo	Isopropilo	0	-
A-154	3,5-Diclorofenilo	Isopropilo	0	-
A-155	2-Cloro-4-fluorofenilo	Isopropilo	0	-
A-156	Piridin-2-ilo	Isopropilo	0	-
A-157	Piridin-4-ilo	Isopropilo	0	-
A-158	Tien-2-ilo	Isopropilo	0	-
A-159	3-Trifluorometilfenilo	Isopropilo	0	-
A-160	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Isopropilo	0	-
A-161	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Isopropilo	0	-
A-162	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Isopropilo	0	-
A-163	Fenilo	Terc-butilo	0	-
A-164	2-Metilfenilo	Terc-butilo	0	-
A-165	2-Metoxifenilo	Terc-butilo	0	-
A-166	2-Clorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-167	2-Fluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-168	3-Metilfenilo	Terc-butilo	0	-
A-169	3-Metoxifenilo	Terc-butilo	0	-
A-170	3-Clorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-171	3-Fluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-172	4-Metilfenilo	Terc-butilo	0	-
A-173	4-Metoxifenilo	Terc-butilo	0	-
A-174	4-Clorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-175	4-Fluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-176	2,4-Difluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-177	2,6-Difluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-178	3,5-Difluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-179	2,4-Diclorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-180	2,6-Diclorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-181	3,5-Diclorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-182	2-Cloro-4-fluorofenilo	Terc-butilo	0	-
A-183	Piridin-2-ilo	Terc-butilo	0	-
A-184	Piridin-4-ilo	Terc-butilo	0	-
A-185	Tien-2-ilo	Terc-butilo	0	-
A-186	3-Trifluorometilfenilo	Terc-butilo	0	-
A-187	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Terc-butilo	0	-
A-188	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Terc-butilo	0	-
A-189	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Terc-butilo	0	-
A-190	Fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-191	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-192	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	0	-

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-193	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-194	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-195	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-196	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	0	-
A-197	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-198	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-199	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-200	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	0	-
A-201	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-202	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-203	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-204	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-205	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-206	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-207	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-208	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-209	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-210	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	0	-
A-211	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	0	-
A-212	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	0	-
A-213	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-214	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-215	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-216	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-217	Fenilo	Ciclopentilo	0	-
A-218	2-Metilfenilo	Ciclopentilo	0	-
A-219	2-Metoxifenilo	Ciclopentilo	0	-
A-220	2-Clorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-221	2-Fluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-222	3-Metilfenilo	Ciclopentilo	0	-
A-223	3-Metoxifenilo	Ciclopentilo	0	-
A-224	3-Clorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-225	3-Fluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-226	4-Metilfenilo	Ciclopentilo	0	-
A-227	4-Metoxifenilo	Ciclopentilo	0	-
A-228	4-Clorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-229	4-Fluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-230	2,4-Difluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-231	2,6-Difluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-232	3,5-Difluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-233	2,4-Diclorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-234	2,6-Diclorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-235	3,5-Diclorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-236	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopentilo	0	-
A-237	Piridin-2-ilo	Ciclopentilo	0	-
A-238	Piridin-4-ilo	Ciclopentilo	0	-
A-239	Tien-2-ilo	Ciclopentilo	0	-
A-240	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopentilo	0	-
A-241	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopentilo	0	-
A-242	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopentilo	0	-
A-243	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopentilo	0	-
A-244	Fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-245	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-246	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-247	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-248	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-249	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-250	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-251	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-252	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-253	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-



N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-254	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-255	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-256	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-257	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-258	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-259	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-260	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-261	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-262	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-263	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-264	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-265	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-266	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-267	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-268	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-269	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-270	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-271	Fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-272	2-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-273	2-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-274	2-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-275	2-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-276	3-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-277	3-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-278	3-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-279	3-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-280	4-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-281	4-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-282	4-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-283	4-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-284	2,4-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-285	2,6-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-286	3,5-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-287	2,4-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-288	2,6-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-289	3,5-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-290	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-291	Piridin-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-292	Piridin-4-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-293	Tien-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-294	3-Trifluorometilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-295	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-296	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-297	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-298	Fenilo	Bencilo	0	-
A-299	2-Metilfenilo	Bencilo	0	-
A-300	2-Metoxifenilo	Bencilo	0	-
A-301	2-Clorofenilo	Bencilo	0	-
A-302	2-Fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-303	3-Metilfenilo	Bencilo	0	-
A-304	3-Metoxifenilo	Bencilo	0	-
A-305	3-Clorofenilo	Bencilo	0	-
A-306	3-Fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-307	4-Metilfenilo	Bencilo	0	-
A-308	4-Metoxifenilo	Bencilo	0	-
A-309	4-Clorofenilo	Bencilo	0	-
A-310	4-Fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-311	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	0	-
A-312	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	0	-
A-313	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	0	-
A-314	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	0	-

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-315	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	0	-
A-316	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	0	-
A-317	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-318	Piridin-2-ilo	Bencilo	0	-
A-319	Piridin-4-ilo	Bencilo	0	-
A-320	Tien-2-ilo	Bencilo	0	-
A-321	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	0	-
A-322	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Bencilo	0	-
A-323	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Bencilo	0	-
A-324	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	0	-
A-325	Fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-326	2-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-327	2-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-328	2-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-329	2-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-330	3-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-331	3-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-332	3-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-333	3-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-334	4-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-335	4-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-336	4-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-337	4-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-338	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-339	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-340	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-341	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-342	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-343	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-344	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-345	Piridin-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-346	Piridin-4-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-347	Tien-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-348	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-349	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-350	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-351	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-352	Ciclopropilo	Metilo	0	-
A-353	Ciclopropilo	Etilo	0	-
A-354	Ciclopropilo	Alilo	0	-
A-355	Ciclopropilo	Ciclopropilo	0	-
A-356	Ciclopropilo	Propilo	0	-
A-357	Ciclopropilo	Isopropilo	0	-
A-358	Ciclopropilo	Terc-Butilo	0	-
A-359	Ciclopropilo	Ciclobutilo	0	-
A-360	Ciclopropilo	Ciclopentilo	0	-
A-361	Ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-362	Ciclopropilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	0	-
A-363	Ciclopropilo	Bencilo	0	-
A-364	Ciclopropilo	Piridin-2-ilo-metilo	0	-
A-365	Fenilo	Metilo	1	4-F
A-366	2-Metilfenilo	Metilo	1	4-F
A-367	2-Metoxifenilo	Metilo	1	4-F
A-368	2-Clorofenilo	Metilo	1	4-F
A-369	2-Fluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-370	3-Metilfenilo	Metilo	1	4-F
A-371	3-Metoxifenilo	Metilo	1	4-F
A-372	3-Clorofenilo	Metilo	1	4-F
A-373	3-Fluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-374	4-Metilfenilo	Metilo	1	4-F
A-375	4-Metoxifenilo	Metilo	1	4-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-376	4-Clorofenilo	Metilo	1	4-F
A-377	4-Fluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-378	2,4-Difluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-379	2,6-Difluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-380	3,5-Difluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-381	2,4-Diclorofenilo	Metilo	1	4-F
A-382	2,6-Diclorofenilo	Metilo	1	4-F
A-383	3,5-Diclorofenilo	Metilo	1	4-F
A-384	2-Cloro-4-fluorofenilo	Metilo	1	4-F
A-385	Piridin-2-ilo	Metilo	1	4-F
A-386	Piridin-4-ilo	Metilo	1	4-F
A-387	Tien-2-ilo	Metilo	1	4-F
A-388	3-Trifluorometilfenilo	Metilo	1	4-F
A-389	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Metilo	1	4-F
A-390	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Metilo	1	4-F
A-391	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Metilo	1	4-F
A-392	Fenilo	Etilo	1	4-F
A-393	2-Metilfenilo	Etilo	1	4-F
A-394	2-Metoxifenilo	Etilo	1	4-F
A-395	2-Clorofenilo	Etilo	1	4-F
A-396	2-Fluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-397	3-Metilfenilo	Etilo	1	4-F
A-398	3-Metoxifenilo	Etilo	1	4-F
A-399	3-Clorofenilo	Etilo	1	4-F
A-400	3-Fluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-401	4-Metilfenilo	Etilo	1	4-F
A-402	4-Metoxifenilo	Etilo	1	4-F
A-403	4-Clorofenilo	Etilo	1	4-F
A-404	4-Fluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-405	2,4-Difluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-406	2,6-Difluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-407	3,5-Difluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-408	2,4-Diclorofenilo	Etilo	1	4-F
A-409	2,6-Diclorofenilo	Etilo	1	4-F
A-410	3,5-Diclorofenilo	Etilo	1	4-F
A-411	2-Cloro-4-fluorofenilo	Etilo	1	4-F
A-412	Piridin-2-ilo	Etilo	1	4-F
A-413	Piridin-4-ilo	Etilo	1	4-F
A-414	Tien-2-ilo	Etilo	1	4-F
A-415	3-Trifluorometilfenilo	Etilo	1	4-F
A-416	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Etilo	1	4-F
A-417	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Etilo	1	4-F
A-418	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Etilo	1	4-F
A-419	Fenilo	Alilo	1	4-F
A-420	2-Metilfenilo	Alilo	1	4-F
A-421	2-Metoxifenilo	Alilo	1	4-F
A-422	2-Clorofenilo	Alilo	1	4-F
A-423	2-Fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-424	3-Metilfenilo	Alilo	1	4-F
A-425	3-Metoxifenilo	Alilo	1	4-F
A-426	3-Clorofenilo	Alilo	1	4-F
A-427	3-Fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-428	4-Metilfenilo	Alilo	1	4-F
A-429	4-Metoxifenilo	Alilo	1	4-F
A-430	4-Clorofenilo	Alilo	1	4-F
A-431	4-Fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-432	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-433	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-434	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-435	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	4-F
A-436	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	4-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-437	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	4-F
A-438	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-439	Piridin-2-ilo	Alilo	1	4-F
A-440	Piridin-4-ilo	Alilo	1	4-F
A-441	Tien-2-ilo	Alilo	1	4-F
A-442	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	4-F
A-443	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Alilo	1	4-F
A-444	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Alilo	1	4-F
A-445	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	4-F
A-446	Fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-447	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-448	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-449	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-450	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-451	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-452	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-453	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-454	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-455	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-456	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-457	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-458	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-459	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-460	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-461	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-462	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-463	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-464	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-465	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-466	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-467	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-468	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-469	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-470	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-471	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-472	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-473	Fenilo	Propilo	1	4-F
A-474	2-Metilfenilo	Propilo	1	4-F
A-475	2-Metoxifenilo	Propilo	1	4-F
A-476	2-Clorofenilo	Propilo	1	4-F
A-477	2-Fluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-478	3-Metilfenilo	Propilo	1	4-F
A-479	3-Metoxifenilo	Propilo	1	4-F
A-480	3-Clorofenilo	Propilo	1	4-F
A-481	3-Fluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-482	4-Metilfenilo	Propilo	1	4-F
A-483	4-Metoxifenilo	Propilo	1	4-F
A-484	4-Clorofenilo	Propilo	1	4-F
A-485	4-Fluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-486	2,4-Difluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-487	2,6-Difluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-488	3,5-Difluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-489	2,4-Diclorofenilo	Propilo	1	4-F
A-490	2,6-Diclorofenilo	Propilo	1	4-F
A-491	3,5-Diclorofenilo	Propilo	1	4-F
A-492	2-Cloro-4-fluorofenilo	Propilo	1	4-F
A-493	Piridin-2-ilo	Propilo	1	4-F
A-494	Piridin-4-ilo	Propilo	1	4-F
A-495	Tien-2-ilo	Propilo	1	4-F
A-496	3-Trifluorometilfenilo	Propilo	1	4-F
A-497	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Propilo	1	4-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-498	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Propilo	1	4-F
A-499	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Propilo	1	4-F
A-500	Fenilo	Isopropilo	1	4-F
A-501	2-Metilfenilo	Isopropilo	1	4-F
A-502	2-Metoxifenilo	Isopropilo	1	4-F
A-503	2-Clorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-504	2-Fluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-505	3-Metilfenilo	Isopropilo	1	4-F
A-506	3-Metoxifenilo	Isopropilo	1	4-F
A-507	3-Clorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-508	3-Fluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-509	4-Metilfenilo	Isopropilo	1	4-F
A-510	4-Metoxifenilo	Isopropilo	1	4-F
A-511	4-Clorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-512	4-Fluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-513	2,4-Difluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-514	2,6-Difluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-515	3,5-Difluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-516	2,4-Diclorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-517	2,6-Diclorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-518	3,5-Diclorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-519	2-Cloro-4-fluorofenilo	Isopropilo	1	4-F
A-520	Piridin-2-ilo	Isopropilo	1	4-F
A-521	Piridin-4-ilo	Isopropilo	1	4-F
A-522	Tien-2-ilo	Isopropilo	1	4-F
A-523	3-Trifluorometilfenilo	Isopropilo	1	4-F
A-524	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Isopropilo	1	4-F
A-525	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Isopropilo	1	4-F
A-526	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Isopropilo	1	4-F
A-527	Fenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-528	2-Metilfenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-529	2-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-530	2-Clorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-531	2-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-532	3-Metilfenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-533	3-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-534	3-Clorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-535	3-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-536	4-Metilfenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-537	4-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-538	4-Clorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-539	4-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-540	2,4-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-541	2,6-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-542	3,5-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-543	2,4-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-544	2,6-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-545	3,5-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-546	2-Cloro-4-fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-547	Piridin-2-ilo	Terc-butilo	1	4-F
A-548	Piridin-4-ilo	Terc-butilo	1	4-F
A-549	Tien-2-ilo	Terc-butilo	1	4-F
A-550	3-Trifluorometilfenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-551	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-552	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-553	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Terc-butilo	1	4-F
A-554	Fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-555	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-556	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-557	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-558	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-559	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-560	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-561	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-562	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-563	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-564	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-565	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-566	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-567	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-568	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-569	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-570	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-571	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-572	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-573	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-574	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-575	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-576	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-577	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-578	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-579	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-580	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-581	Fenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-582	2-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-583	2-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-584	2-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-585	2-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-586	3-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-587	3-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-588	3-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-589	3-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-590	4-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-591	4-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-592	4-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-593	4-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-594	2,4-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-595	2,6-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-596	3,5-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-597	2,4-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-598	2,6-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-599	3,5-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-600	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-601	Piridin-2-ilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-602	Piridin-4-ilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-603	Tien-2-ilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-604	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-605	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-606	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-607	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-608	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-609	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-610	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-611	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-612	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-613	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-614	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-615	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-616	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-617	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-618	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-619	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-620	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-621	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-622	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-623	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-624	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-625	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-626	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-627	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-628	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-629	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-630	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-631	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-632	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-633	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-634	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-635	Fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-636	2-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-637	2-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-638	2-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-639	2-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-640	3-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-641	3-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-642	3-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-643	3-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-644	4-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-645	4-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-646	4-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-647	4-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-648	2,4-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-649	2,6-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-650	3,5-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-651	2,4-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-652	2,6-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-653	3,5-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-654	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-655	Piridin-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-656	Piridin-4-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-657	Tien-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-658	3-Trifluorometilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-659	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-660	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-661	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-662	Fenilo	Bencilo	1	4-F
A-663	2-Metilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-664	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-F
A-665	2-Clorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-666	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-667	3-Metilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-668	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-F
A-669	3-Clorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-670	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-671	4-Metilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-672	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-F
A-673	4-Clorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-674	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-675	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-676	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-677	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-678	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-679	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-680	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-681	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-682	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	4-F
A-683	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	4-F
A-684	Tien-2-ilo	Bencilo	1	4-F
A-685	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-686	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Bencilo	1	4-F
A-687	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Bencilo	1	4-F
A-688	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	4-F
A-689	Fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-690	2-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-691	2-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-692	2-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-693	2-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-694	3-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-695	3-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-696	3-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-697	3-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-698	4-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-699	4-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-700	4-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-701	4-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-702	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-703	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-704	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-705	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-706	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-707	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-708	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-709	Piridin-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-710	Piridin-4-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-711	Tien-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-712	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-713	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-714	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-715	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-716	Ciclopropilo	Metilo	1	4-F
A-717	Ciclopropilo	Etilo	1	4-F
A-718	Ciclopropilo	Alilo	1	4-F
A-719	Ciclopropilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-720	Ciclopropilo	Propilo	1	4-F
A-721	Ciclopropilo	Isopropilo	1	4-F
A-722	Ciclopropilo	Terc-Butilo	1	4-F
A-723	Ciclopropilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-724	Ciclopropilo	Ciclopentilo	1	4-F
A-725	Ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-726	Ciclopropilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-F
A-727	Ciclopropilo	Bencilo	1	4-F
A-728	Ciclopropilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-F
A-729	Fenilo	Metilo	1	5-F
A-730	2-Metilfenilo	Metilo	1	5-F
A-731	2-Metoxifenilo	Metilo	1	5-F
A-732	2-Clorofenilo	Metilo	1	5-F
A-733	2-Fluorofenilo	Metilo	1	5-F
A-734	3-Metilfenilo	Metilo	1	5-F
A-735	3-Metoxifenilo	Metilo	1	5-F
A-736	3-Clorofenilo	Metilo	1	5-F
A-737	3-Fluorofenilo	Metilo	1	5-F
A-738	4-Metilfenilo	Metilo	1	5-F
A-739	4-Metoxifenilo	Metilo	1	5-F
A-740	4-Clorofenilo	Metilo	1	5-F
A-741	4-Fluorofenilo	Metilo	1	5-F



N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-742	2,4-Difluorofenilo	Metilo	1	5-F
A-743	2,6-Difluorofenilo	Metilo	1	5-F
A-744	3,5-Difluorofenilo	Metilo	1	5-F
A-745	2,4-Diclorofenilo	Metilo	1	5-F
A-746	2,6-Diclorofenilo	Metilo	1	5-F
A-747	3,5-Diclorofenilo	Metilo	1	5-F
A-748	2-Cloro-4-fluorofenilo	Metilo	1	5-F
A-749	Piridin-2-ilo	Metilo	1	5-F
A-750	Piridin-4-ilo	Metilo	1	5-F
A-751	Tien-2-ilo	Metilo	1	5-F
A-752	3-Trifluorometilfenilo	Metilo	1	5-F
A-753	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Metilo	1	5-F
A-754	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Metilo	1	5-F
A-755	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Metilo	1	5-F
A-756	Fenilo	Etilo	1	5-F
A-757	2-Metilfenilo	Etilo	1	5-F
A-758	2-Metoxifenilo	Etilo	1	5-F
A-759	2-Clorofenilo	Etilo	1	5-F
A-760	2-Fluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-761	3-Metilfenilo	Etilo	1	5-F
A-762	3-Metoxifenilo	Etilo	1	5-F
A-763	3-Clorofenilo	Etilo	1	5-F
A-764	3-Fluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-765	4-Metilfenilo	Etilo	1	5-F
A-766	4-Metoxifenilo	Etilo	1	5-F
A-767	4-Clorofenilo	Etilo	1	5-F
A-768	4-Fluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-769	2,4-Difluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-770	2,6-Difluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-771	3,5-Difluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-772	2,4-Diclorofenilo	Etilo	1	5-F
A-773	2,6-Diclorofenilo	Etilo	1	5-F
A-774	3,5-Diclorofenilo	Etilo	1	5-F
A-775	2-Cloro-4-fluorofenilo	Etilo	1	5-F
A-776	Piridin-2-ilo	Etilo	1	5-F
A-777	Piridin-4-ilo	Etilo	1	5-F
A-778	Tien-2-ilo	Etilo	1	5-F
A-779	3-Trifluorometilfenilo	Etilo	1	5-F
A-780	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Etilo	1	5-F
A-781	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Etilo	1	5-F
A-782	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Etilo	1	5-F
A-783	Fenilo	Alilo	1	5-F
A-784	2-Metilfenilo	Alilo	1	5-F
A-785	2-Metoxifenilo	Alilo	1	5-F
A-786	2-Clorofenilo	Alilo	1	5-F
A-787	2-Fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-788	3-Metilfenilo	Alilo	1	5-F
A-789	3-Metoxifenilo	Alilo	1	5-F
A-790	3-Clorofenilo	Alilo	1	5-F
A-791	3-Fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-792	4-Metilfenilo	Alilo	1	5-F
A-793	4-Metoxifenilo	Alilo	1	5-F
A-794	4-Clorofenilo	Alilo	1	5-F
A-795	4-Fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-796	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-797	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-798	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-799	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	5-F
A-800	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	5-F
A-801	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	5-F
A-802	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	5-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-803	Piridin-2-ilo	Alilo	1	5-F
A-804	Piridin-4-ilo	Alilo	1	5-F
A-805	Tien-2-ilo	Alilo	1	5-F
A-806	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	5-F
A-807	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Alilo	1	5-F
A-808	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Alilo	1	5-F
A-809	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	5-F
A-810	Fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-811	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-812	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-813	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-814	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-815	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-816	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-817	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-818	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-819	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-820	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-821	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-822	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-823	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-824	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-825	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-826	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-827	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-828	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-829	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-830	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-831	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-832	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-833	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-834	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-835	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-836	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-837	Fenilo	Propilo	1	5-F
A-838	2-Metilfenilo	Propilo	1	5-F
A-839	2-Metoxifenilo	Propilo	1	5-F
A-840	2-Clorofenilo	Propilo	1	5-F
A-841	2-Fluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-842	3-Metilfenilo	Propilo	1	5-F
A-843	3-Metoxifenilo	Propilo	1	5-F
A-844	3-Clorofenilo	Propilo	1	5-F
A-845	3-Fluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-846	4-Metilfenilo	Propilo	1	5-F
A-847	4-Metoxifenilo	Propilo	1	5-F
A-848	4-Clorofenilo	Propilo	1	5-F
A-849	4-Fluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-850	2,4-Difluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-851	2,6-Difluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-852	3,5-Difluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-853	2,4-Diclorofenilo	Propilo	1	5-F
A-854	2,6-Diclorofenilo	Propilo	1	5-F
A-855	3,5-Diclorofenilo	Propilo	1	5-F
A-856	2-Cloro-4-fluorofenilo	Propilo	1	5-F
A-857	Piridin-2-ilo	Propilo	1	5-F
A-858	Piridin-4-ilo	Propilo	1	5-F
A-859	Tien-2-ilo	Propilo	1	5-F
A-860	3-Trifluorometilfenilo	Propilo	1	5-F
A-861	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Propilo	1	5-F
A-862	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Propilo	1	5-F
A-863	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Propilo	1	5-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-864	Fenilo	Isopropilo	1	5-F
A-865	2-Metilfenilo	Isopropilo	1	5-F
A-866	2-Metoxifenilo	Isopropilo	1	5-F
A-867	2-Clorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-868	2-Fluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-869	3-Metilfenilo	Isopropilo	1	5-F
A-870	3-Metoxifenilo	Isopropilo	1	5-F
A-871	3-Clorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-872	3-Fluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-873	4-Metilfenilo	Isopropilo	1	5-F
A-874	4-Metoxifenilo	Isopropilo	1	5-F
A-875	4-Clorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-876	4-Fluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-877	2,4-Difluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-878	2,6-Difluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-879	3,5-Difluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-880	2,4-Diclorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-881	2,6-Diclorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-882	3,5-Diclorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-883	2-Cloro-4-fluorofenilo	Isopropilo	1	5-F
A-884	Piridin-2-ilo	Isopropilo	1	5-F
A-885	Piridin-4-ilo	Isopropilo	1	5-F
A-886	Tien-2-ilo	Isopropilo	1	5-F
A-887	3-Trifluorometilfenilo	Isopropilo	1	5-F
A-888	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Isopropilo	1	5-F
A-889	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Isopropilo	1	5-F
A-890	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Isopropilo	1	5-F
A-891	Fenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-892	2-Metilfenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-893	2-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-894	2-Clorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-895	2-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-896	3-Metilfenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-897	3-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-898	3-Clorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-899	3-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-900	4-Metilfenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-901	4-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-902	4-Clorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-903	4-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-904	2,4-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-905	2,6-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-906	3,5-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-907	2,4-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-908	2,6-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-909	3,5-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-910	2-Cloro-4-fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-911	Piridin-2-ilo	Terc-butilo	1	5-F
A-912	Piridin-4-ilo	Terc-butilo	1	5-F
A-913	Tien-2-ilo	Terc-butilo	1	5-F
A-914	3-Trifluorometilfenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-915	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-916	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-917	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Terc-butilo	1	5-F
A-918	Fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-919	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-920	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-921	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-922	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-923	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-924	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-925	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-926	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-927	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-928	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-929	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-930	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-931	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-932	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-933	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-934	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-935	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-936	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-937	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-938	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-939	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-940	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-941	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-942	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-943	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-944	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-945	Fenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-946	2-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-947	2-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-948	2-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-949	2-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-950	3-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-951	3-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-952	3-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-953	3-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-954	4-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-955	4-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-956	4-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-957	4-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-958	2,4-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-959	2,6-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-960	3,5-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-961	2,4-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-962	2,6-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-963	3,5-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-964	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-965	Piridin-2-ilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-966	Piridin-4-ilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-967	Tien-2-ilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-968	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-969	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-970	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-971	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-972	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-973	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-974	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-975	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-976	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-977	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-978	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-979	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-980	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-981	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-982	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-983	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-984	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-985	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-986	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-987	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-988	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-989	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-990	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-991	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-992	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-993	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-994	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-995	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-996	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-997	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-998	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-999	Fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1000	2-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1001	2-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1002	2-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1003	2-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1004	3-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1005	3-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1006	3-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1007	3-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1008	4-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1009	4-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1010	4-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1011	4-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1012	2,4-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1013	2,6-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1014	3,5-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1015	2,4-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1016	2,6-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1017	3,5-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1018	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1019	Piridin-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1020	Piridin-4-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1021	Tien-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1022	3-Trifluorometilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1023	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1024	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1025	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1026	Fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1027	2-Metilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1028	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-F
A-1029	2-Clorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1030	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1031	3-Metilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1032	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-F
A-1033	3-Clorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1034	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1035	4-Metilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1036	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-F
A-1037	4-Clorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1038	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1039	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1040	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1041	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1042	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1043	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1044	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1045	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1046	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	5-F

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1047	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	5-F
A-1048	Tien-2-ilo	Bencilo	1	5-F
A-1049	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1050	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1051	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1052	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1053	Fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1054	2-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1055	2-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1056	2-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1057	2-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1058	3-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1059	3-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1060	3-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1061	3-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1062	4-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1063	4-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1064	4-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1065	4-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1066	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1067	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1068	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1069	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1070	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1071	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1072	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1073	Piridin-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1074	Piridin-4-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1075	Tien-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1076	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1077	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1078	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1079	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1080	Ciclopropilo	Metilo	1	5-F
A-1081	Ciclopropilo	Etilo	1	5-F
A-1082	Ciclopropilo	Alilo	1	5-F
A-1083	Ciclopropilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-1084	Ciclopropilo	Propilo	1	5-F
A-1085	Ciclopropilo	Isopropilo	1	5-F
A-1086	Ciclopropilo	Terc-Butilo	1	5-F
A-1087	Ciclopropilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-1088	Ciclopropilo	Ciclopentilo	1	5-F
A-1089	Ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1090	Ciclopropilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-F
A-1091	Ciclopropilo	Bencilo	1	5-F
A-1092	Ciclopropilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-F
A-1093	Fenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1094	2-Metilfenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1095	2-Metoxifenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1096	2-Clorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1097	2-Fluorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1098	3-Metilfenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1099	3-Metoxifenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1100	3-Clorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1101	3-Fluorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1102	4-Metilfenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1103	4-Metoxifenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1104	4-Clorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1105	4-Fluorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1106	2,4-Difluorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1107	2,6-Difluorofenilo	Metilo	1	4-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1108	3,5-Difluorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1109	2,4-Diclorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1110	2,6-Diclorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1111	3,5-Diclorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1112	2-Cloro-4-fluorofenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1113	Piridin-2-ilo	Metilo	1	4-Cl
A-1114	Piridin-4-ilo	Metilo	1	4-Cl
A-1115	Tien-2-ilo	Metilo	1	4-Cl
A-1116	3-Trifluorometilfenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1117	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1118	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1119	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Metilo	1	4-Cl
A-1120	Fenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1121	2-Metilfenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1122	2-Metoxifenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1123	2-Clorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1124	2-Fluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1125	3-Metilfenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1126	3-Metoxifenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1127	3-Clorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1128	3-Fluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1129	4-Metilfenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1130	4-Metoxifenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1131	4-Clorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1132	4-Fluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1133	2,4-Difluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1134	2,6-Difluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1135	3,5-Difluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1136	2,4-Diclorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1137	2,6-Diclorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1138	3,5-Diclorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1139	2-Cloro-4-fluorofenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1140	Piridin-2-ilo	Etilo	1	4-Cl
A-1141	Piridin-4-ilo	Etilo	1	4-Cl
A-1142	Tien-2-ilo	Etilo	1	4-Cl
A-1143	3-Trifluorometilfenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1144	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1145	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1146	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Etilo	1	4-Cl
A-1147	Fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1148	2-Metilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1149	2-Metoxifenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1150	2-Clorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1151	2-Fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1152	3-Metilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1153	3-Metoxifenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1154	3-Clorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1155	3-Fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1156	4-Metilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1157	4-Metoxifenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1158	4-Clorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1159	4-Fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1160	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1161	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1162	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1163	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1164	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1165	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1166	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1167	Piridin-2-ilo	Alilo	1	4-Cl
A-1168	Piridin-4-ilo	Alilo	1	4-Cl

## ES 2 525 149 T3

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1169	Tien-2-ilo	Alilo	1	4-Cl
A-1170	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1171	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1172	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1173	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1174	Fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1175	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1176	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1177	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1178	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1179	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1180	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1181	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1182	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1183	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1184	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1185	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1186	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1187	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1188	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1189	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1190	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1191	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1192	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1193	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1194	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1195	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1196	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1197	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1198	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1199	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1200	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1201	Fenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1202	2-Metilfenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1203	2-Metoxifenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1204	2-Clorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1205	2-Fluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1206	3-Metilfenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1207	3-Metoxifenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1208	3-Clorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1209	3-Fluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1210	4-Metilfenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1211	4-Metoxifenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1212	4-Clorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1213	4-Fluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1214	2,4-Difluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1215	2,6-Difluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1216	3,5-Difluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1217	2,4-Diclorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1218	2,6-Diclorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1219	3,5-Diclorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1220	2-Cloro-4-fluorofenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1221	Piridin-2-ilo	Propilo	1	4-Cl
A-1222	Piridin-4-ilo	Propilo	1	4-Cl
A-1223	Tien-2-ilo	Propilo	i	4-Cl
A-1224	3-Trifluorometilfenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1225	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1226	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1227	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Propilo	1	4-Cl
A-1228	Fenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1229	2-Metilfenilo	Isopropilo	1	4-Cl



N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1230	2-Metoxifenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1231	2-Clorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1232	2-Fluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1233	3-Metilfenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1234	3-Metoxifenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1235	3-Clorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1236	3-Fluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1237	4-Metilfenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1238	4-Metoxifenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1239	4-Clorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1240	4-Fluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1241	2,4-Difluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1242	2,6-Difluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1243	3,5-Difluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1244	2,4-Diclorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1245	2,6-Diclorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1246	3,5-Diclorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1247	2-Cloro-4-fluorofenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1248	Piridin-2-ilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1249	Piridin-4-ilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1250	Tien-2-ilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1251	3-Trifluorometilfenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1252	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1253	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1254	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1255	Fenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1256	2-Metilfenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1257	2-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1258	2-Clorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1259	2-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1260	3-Metilfenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1261	3-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1262	3-Clorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1263	3-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1264	4-Metilfenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1265	4-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1266	4-Clorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1267	4-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1268	2,4-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1269	2,6-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1270	3,5-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1271	2,4-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1272	2,6-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1273	3,5-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1274	2-Cloro-4-fluorofenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1275	Piridin-2-ilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1276	Piridin-4-ilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1277	Tien-2-ilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1278	3-Trifluorometilfenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1279	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1280	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1281	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Terc-butilo	1	4-Cl
A-1282	Fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1283	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1284	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1285	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1286	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1287	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1288	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1289	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1290	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1291	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1292	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1293	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1294	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1295	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1296	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1297	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1298	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1299	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1300	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1301	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1302	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1303	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1304	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1305	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1306	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1307	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1308	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1309	Fenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1310	2-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1311	2-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1312	2-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1313	2-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1314	3-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1315	3-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1316	3-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1317	3-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1318	4-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1319	4-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1320	4-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1321	4-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1322	2,4-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1323	2,6-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1324	3,5-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1325	2,4-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1326	2,6-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1327	3,5-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1328	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1329	Piridin-2-ilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1330	Piridin-4-ilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1331	Tien-2-ilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1332	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1333	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1334	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1335	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1336	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1337	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1338	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1339	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1340	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1341	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1342	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1343	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1344	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1345	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1346	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1347	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1348	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1349	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1350	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1351	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1352	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1353	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1354	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1355	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1356	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1357	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1358	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1359	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1360	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1361	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1362	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1363	Fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1364	2-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1365	2-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1366	2-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1367	2-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1368	3-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1369	3-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1370	3-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1371	3-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1372	4-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1373	4-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1374	4-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1375	4-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1376	2,4-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1377	2,6-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1378	3,5-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1379	2,4-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1380	2,6-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1381	3,5-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1382	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1383	Piridin-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1384	Piridin-4-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1385	Tien-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1386	3-Trifluorometilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1387	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1388	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1389	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1390	Fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1391	2-Metilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1392	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1393	2-Clorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1394	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1395	3-Metilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1396	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1397	3-Clorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1398	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1399	4-Metilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1400	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1401	4-Clorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1402	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1403	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1404	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1405	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1406	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1407	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1408	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1409	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1410	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1411	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1412	Tien-2-ilo	Bencilo	1	4-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1413	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1414	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1415	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1416	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1417	Fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1418	2-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1419	2-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1420	2-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1421	2-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1422	3-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1423	3-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1424	3-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1425	3-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1426	4-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1427	4-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1428	4-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1429	4-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1430	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1431	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1432	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1433	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1434	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1435	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1436	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1437	Piridin-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1438	Piridin-4-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1439	Tien-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1440	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1441	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1442	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1443	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1444	Ciclopropilo	Metilo	1	4-Cl
A-1445	Ciclopropilo	Etilo	1	4-Cl
A-1446	Ciclopropilo	Alilo	1	4-Cl
A-1447	Ciclopropilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1448	Ciclopropilo	Propilo	1	4-Cl
A-1449	Ciclopropilo	Isopropilo	1	4-Cl
A-1450	Ciclopropilo	Terc-Butilo	1	4-Cl
A-1451	Ciclopropilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1452	Ciclopropilo	Ciclopentilo	1	4-Cl
A-1453	Ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1454	Ciclopropilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	4-Cl
A-1455	Ciclopropilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1456	Ciclopropilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	4-Cl
A-1457	Fenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1458	2-Metilfenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1459	2-Metoxifenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1460	2-Clorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1461	2-Fluorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1462	3-Metilfenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1463	3-Metoxifenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1464	3-Clorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1465	3-Fluorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1466	4-Metilfenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1467	4-Metoxifenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1468	4-Clorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1469	4-Fluorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1470	2,4-Difluorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1471	2,6-Difluorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1472	3,5-Difluorofenilo	Metilo	1	5-Cl
A-1473	2,4-Diclorofenilo	Metilo	1	5-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1474	2,6-Diclorofenilo	Metilo	1	5-CI
A-1475	3,5-Diclorofenilo	Metilo	1	5-CI
A-1476	2-Cloro-4-fluorofenilo	Metilo	1	5-CI
A-1477	Piridin-2-ilo	Metilo	1	5-CI
A-1478	Piridin-4-ilo	Metilo	1	5-CI
A-1479	Tien-2-ilo	Metilo	1	5-CI
A-1480	3-Trifluorometilfenilo	Metilo	1	5-CI
A-1481	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Metilo	1	5-CI
A-1482	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Metilo	1	5-CI
A-1483	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Metilo	1	5-CI
A-1484	Fenilo	Etilo	1	5-CI
A-1485	2-Metilfenilo	Etilo	1	5-CI
A-1486	2-Metoxifenilo	Etilo	1	5-CI
A-1487	2-Clorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1488	2-Fluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1489	3-Metilfenilo	Etilo	1	5-CI
A-1490	3-Metoxifenilo	Etilo	1	5-CI
A-1491	3-Clorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1492	3-Fluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1493	4-Metilfenilo	Etilo	1	5-CI
A-1494	4-Metoxifenilo	Etilo	1	5-CI
A-1495	4-Clorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1496	4-Fluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1497	2,4-Difluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1498	2,6-Difluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1499	3,5-Difluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1500	2,4-Diclorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1501	2,6-Diclorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1502	3,5-Diclorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1503	2-Cloro-4-fluorofenilo	Etilo	1	5-CI
A-1504	Piridin-2-ilo	Etilo	1	5-CI
A-1505	Piridin-4-ilo	Etilo	1	5-CI
A-1506	Tien-2-ilo	Etilo	1	5-CI
A-1507	3-Trifluorometilfenilo	Etilo	1	5-CI
A-1508	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Etilo	1	5-CI
A-1509	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Etilo	1	5-CI
A-1510	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Etilo	1	5-CI
A-1511	Fenilo	Alilo	1	5-CI
A-1512	2-Metilfenilo	Alilo	1	5-CI
A-1513	2-Metoxifenilo	Alilo	1	5-CI
A-1514	2-Clorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1515	2-Fluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1516	3-Metilfenilo	Alilo	1	5-CI
A-1517	3-Metoxifenilo	Alilo	1	5-CI
A-1518	3-Clorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1519	3-Fluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1520	4-Metilfenilo	Alilo	1	5-CI
A-1521	4-Metoxifenilo	Alilo	1	5-CI
A-1522	4-Clorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1523	4-Fluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1524	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1525	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1526	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1527	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1528	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1529	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1530	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	5-CI
A-1531	Piridin-2-ilo	Alilo	1	5-CI
A-1532	Piridin-4-ilo	Alilo	1	5-CI
A-1533	Tien-2-ilo	Alilo	1	5-CI
A-1534	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	5-CI

## ES 2 525 149 T3

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1535	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1536	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1537	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1538	Fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1539	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1540	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1541	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1542	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1543	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1544	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1545	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1546	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1547	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1548	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1549	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1550	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1551	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1552	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1553	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1554	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1555	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1556	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1557	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1558	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1559	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1560	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1561	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1562	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1563	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1564	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1565	Fenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1566	2-Metilfenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1567	2-Metoxifenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1568	2-Clorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1569	2-Fluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1570	3-Metilfenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1571	3-Metoxifenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1572	3-Clorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1573	3-Fluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1574	4-Metilfenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1575	4-Metoxifenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1576	4-Clorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1577	4-Fluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1578	2,4-Difluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1579	2,6-Difluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1580	3,5-Difluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1581	2,4-Diclorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1582	2,6-Diclorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1583	3,5-Diclorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1584	2-Cloro-4-fluorofenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1585	Piridin-2-ilo	Propilo	1	5-Cl
A-1586	Piridin-4-ilo	Propilo	1	5-Cl
A-1587	Tien-2-ilo	Propilo	1	5-Cl
A-1588	3-Trifluorometilfenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1589	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1590	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1591	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Propilo	1	5-Cl
A-1592	Fenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1593	2-Metilfenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1594	2-Metoxifenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1595	2-Clorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1596	2-Fluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1597	3-Metilfenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1598	3-Metoxifenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1599	3-Clorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1600	3-Fluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1601	4-Metilfenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1602	4-Metoxifenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1603	4-Clorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1604	4-Fluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1605	2,4-Difluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1606	2,6-Difluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1607	3,5-Difluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1608	2,4-Diclorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1609	2,6-Diclorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1610	3,5-Diclorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1611	2-Cloro-4-fluorofenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1612	Piridin-2-ilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1613	Piridin-4-ilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1614	Tien-2-ilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1615	3-Trifluorometilfenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1616	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1617	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1618	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1619	Fenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1620	2-Metilfenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1621	2-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1622	2-Clorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1623	2-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1624	3-Metilfenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1625	3-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1626	3-Clorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1627	3-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1628	4-Metilfenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1629	4-Metoxifenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1630	4-Clorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1631	4-Fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1632	2,4-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1633	2,6-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1634	3,5-Difluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1635	2,4-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1636	2,6-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1637	3,5-Diclorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1638	2-Cloro-4-fluorofenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1639	Piridin-2-ilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1640	Piridin-4-ilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1641	Tien-2-ilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1642	3-Trifluorometilfenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1643	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1644	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1645	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Terc-butilo	1	5-Cl
A-1646	Fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1647	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1648	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1649	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1650	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1651	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1652	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1653	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1654	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1655	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1656	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl

N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1657	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1658	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1659	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1660	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1661	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1662	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1663	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1664	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1665	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1666	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1667	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1668	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1669	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1670	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1671	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1672	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1673	Fenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1674	2-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1675	2-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1676	2-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1677	2-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1678	3-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1679	3-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1680	3-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1681	3-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1682	4-Metilfenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1683	4-Metoxifenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1684	4-Clorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1685	4-Fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1686	2,4-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1687	2,6-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1688	3,5-Difluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1689	2,4-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1690	2,6-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1691	3,5-Diclorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1692	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1693	Piridin-2-ilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1694	Piridin-4-ilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1695	Tien-2-ilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1696	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1697	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1698	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1699	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1700	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1701	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1702	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1703	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1704	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1705	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1706	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1707	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1708	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1709	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1710	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1711	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1712	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1713	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1714	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1715	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1716	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1717	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl



N°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1718	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1719	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1720	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1721	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1722	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1723	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1724	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1725	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1726	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1727	Fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1728	2-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1729	2-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1730	2-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1731	2-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1732	3-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1733	3-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1734	3-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1735	3-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1736	4-Metilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1737	4-Metoxifenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1738	4-Clorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1739	4-Fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1740	2,4-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1741	2,6-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1742	3,5-Difluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1743	2,4-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1744	2,6-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1745	3,5-Diclorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1746	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1747	Piridin-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1748	Piridin-4-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1749	Tien-2-ilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1750	3-Trifluorometilfenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1751	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1752	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1753	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1754	Fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1755	2-Metilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1756	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1757	2-Clorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1758	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1759	3-Metilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1760	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1761	3-Clorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1762	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1763	4-Metilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1764	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1765	4-Clorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1766	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1767	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1768	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1769	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1770	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1771	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1772	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1773	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1774	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1775	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1776	Tien-2-ilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1777	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1778	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Bencilo	1	5-Cl

Nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>5</sup>
A-1779	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1780	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1781	Fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1782	2-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1783	2-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1784	2-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1785	2-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1786	3-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1787	3-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1788	3-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1789	3-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1790	4-Metilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1791	4-Metoxifenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1792	4-Clorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1793	4-Fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1794	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1795	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1796	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1797	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1798	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1799	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1800	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1801	Piridin-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1802	Piridin-4-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1803	Tien-2-ilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1804	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1805	4-(Dietilamino-metilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1806	4-(Morfolin-4-ilmetilo)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1807	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl
A-1808	Ciclopropilo	Metilo	1	5-Cl
A-1809	Ciclopropilo	Étilo	1	5-Cl
A-1810	Ciclopropilo	Alilo	1	5-Cl
A-1811	Ciclopropilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1812	Ciclopropilo	Propilo	1	5-Cl
A-1813	Ciclopropilo	Isopropilo	1	5-Cl
A-1814	Ciclopropilo	Terc-Butilo	1	5-Cl
A-1815	Ciclopropilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1816	Ciclopropilo	Ciclopentilo	1	5-Cl
A-1817	Ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1818	Ciclopropilo	2-(Morfolin-4-il)etilo	1	5-Cl
A-1819	Ciclopropilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1820	Ciclopropilo	Piridin-2-ilo-metilo	1	5-Cl

La invención en particular se relaciona con los compuestos de la fórmula I que se seleccionan entre el grupo que consiste en

- 5 2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridina-3-carboxamida, (2R)-2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridina-3-carboxamida, (2S)-2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridina-3-carboxamida, N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- 10 (2R)-N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, (2S)-N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, 2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
- (2R)-2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida, (2S)-2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
- 15 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxamida, (2R)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxamida, (2S)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxamida,
- N-(1-(4-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, (2R)-N-(1-(4-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- (2S)-N-(1-(4-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- 20 N-(1-(3-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, (2R)-N-(1-(3-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

- (2S)-N-(1-(3-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 5 N-(4-(Aliloxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-(Aliloxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-(Aliloxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-(Metoxiamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-(Metoxiamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 10 (2S)-N-(4-(Metoxiamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 2-(4-Cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,  
 (2R)-2-(4-Cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,  
 (2S)-2-(4-Cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,  
 N-[4-(Isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 15 (2R)-N-[4-(Isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-[4-(Isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 20 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 (2R)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 (2S)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 (2R)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 25 (2S)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 2-(3-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida,  
 (2R)-2-(3-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida,  
 (2S)-2-(3-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida,  
 N-(4-[(2-Metil-2-propanil)oxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 30 (2R)-N-(4-[(2-Metil-2-propanil)oxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-[(2-Metil-2-propanil)oxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-[(Ciclopentiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-[(Ciclopentiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-[(Ciclopentiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 35 N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-[4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-[4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 40 (2S)-N-[4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-[(Ciclobutiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-[(Ciclobutiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-[(Ciclobutiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-[(2,2-Dimetilpropoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 45 (2R)-N-(4-[(2,2-Dimetilpropoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-[(2,2-Dimetilpropoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-[(2-(4-Morfolinil)etoxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-[(2-(4-Morfolinil)etoxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-[(2-(4-Morfolinil)etoxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 50 N-(4-[(Ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-[(Ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-[(Ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 N-(4-(Etoxi-amino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-(Etoxi-amino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 55 (2S)-N-(4-(Etoxi-amino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 2-[3-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida,  
 (2R)-2-[3-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida,  
 (2S)-2-[3-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida,  
 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 60 (2R)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 (2S)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida,  
 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-(2-piridinil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
 (2R)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-(2-piridinil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
 (2S)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-(2-piridinil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
 65 los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más específicamente, la presente invención se refiere a los

compuestos de la fórmula I que se seleccionan entre

N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,

N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

5 N-[3,4-dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

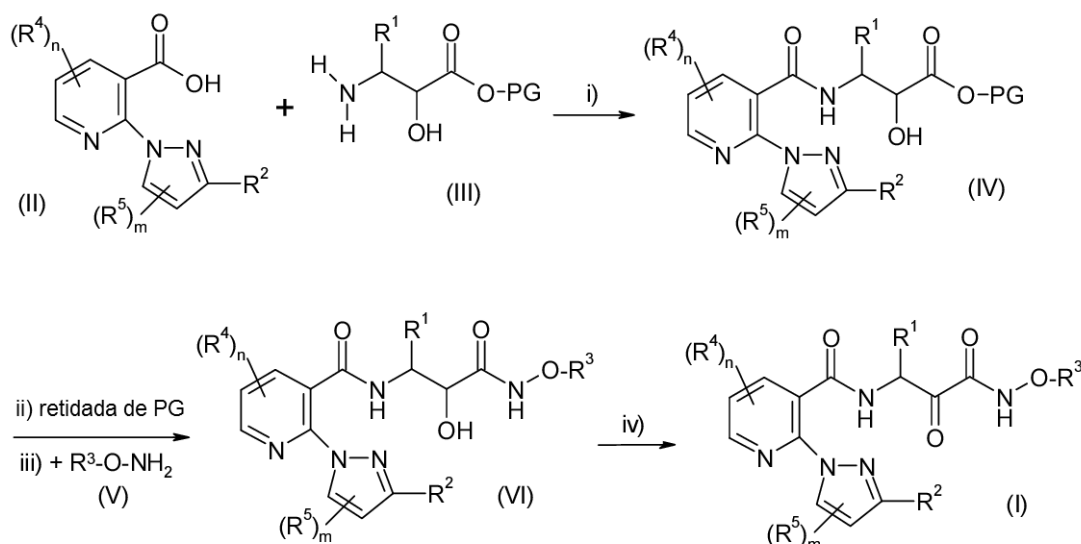
N-{4-[(ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

10 Los compuestos de la invención de la fórmula general I y los materiales de partida que se utilizan para prepararlos se pueden preparar de manera análoga a procesos conocidos en la química orgánica según se describen en trabajos estándar de química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5a edición, Wiley & Sons y la literatura citada en los mismos, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2a edición, Weinheim, 1999 y la literatura citada en las mismas. Los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula general I se preparan ventajosamente usando los métodos que se describen a continuación y/o en la sección experimental.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar de manera análoga a los esquemas y métodos descritos en WO 99/54305, páginas 6-10 y en WO 2008/080969, páginas 65-70. En el Esquema 1 se muestra un acceso importante a los compuestos de la fórmula I.

**Esquema 1:**



25 En el esquema 1,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  y  $n$  tienen los significados mencionados previamente y la variable PG es un grupo protector, que puede ser cualquier grupo protector conocido en el arte por ser adecuado para bloquear grupos de ácido carboxílico y preferentemente se selecciona entre alquilos  $C_1-C_6$ , en particular metilo y etilo.

30 En un primer paso i), el ácido carboxílico II es convertido por reacción con un amino hidroxí éster III en el correspondiente hidroxí amido éster IV. En este sentido, normalmente se utilizan métodos convencionales de acoplamiento de péptidos, según se describe por ejemplo en R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o en Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, 4a edición, E5, Cap. V. Puede ser ventajoso activar primero el ácido carboxílico II. Para tal fin, por ejemplo, el ácido carboxílico II se hace reaccionar con un agente de acoplamiento, por ejemplo una carbodiimida tales como dicitlohexilcarbodiimida (DCC), CDI (carbonyldiimidazol), carbonildipirazol, DCI (diisopropilcarbodiimida) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) preferentemente en la presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster activado IIa. También puede ser ventajoso preparar el éster activado IIa en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. Otros agentes de acoplamiento adecuados para el

35

40 paso I son los mencionados para el siguiente paso iii), tales como derivados benzotriazol, derivados piridinotriazol y activadores de fosfonio. El éster activado IIa se hace reaccionar luego con el amino hidroxí éster de la fórmula III o su sal hidroháluro para dar el hidroxí amida éster IV. La reacción normalmente tiene lugar en solventes inertes anhidros tales como hidrocarburos clorados, por ejemplo diclorometano o dicloroetano, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o carboxamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. El Paso i) normalmente se lleva a cabo a temperaturas en el rango entre  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y  $+25\text{ }^\circ\text{C}$ .

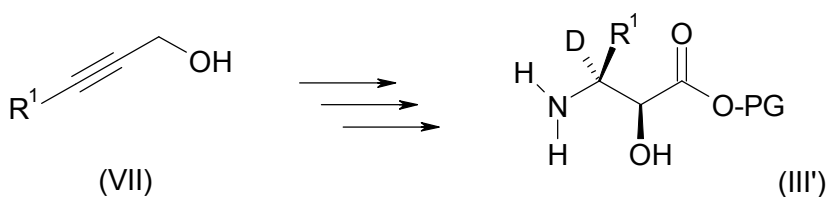
45

En el subsiguiente paso ii) se elimina el grupo protector PG usando métodos convencionales. En el caso que PG sea un grupo alquilo la reacción preferentemente se realiza por tratamiento del compuesto IV con una base en un medio acuoso, por ejemplo hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/agua. El ácido carboxílico resultante se acopla en el siguiente paso iii) con la hidroxil-amina V en la hidroxil diamida VI empleando un método de acoplamiento análogo a los que se describieron previamente para el paso i). Los reactivos de acoplamiento (activadores) adecuado son conocidos por los especialistas en el arte y se seleccionan, por ejemplo, entre carbodiimidias tales como DCC, EDC, CDI (carbonildiimidazol), carbonildipirazol y DCI (diisopropilcarbodiimida), derivados benzotriazol tales como 1-hidroxibenzotriazol, HBTU (hexafluorofosfato de (O-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio) y HCTU (tetrafluoroborato de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolio), derivados piridinotriazol tales como HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) y activadores de fosfonio tales como BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio), Py-BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio) y Py-BrOP (hexafluorofosfato de bromotripirrolidin-fosfonio). En general, se usa un exceso de activador. Los reactivos de acoplamiento de benzotriazol y fosfonio generalmente se usan en un medio básico, por ejemplo en la presencia de una amina diferente de V, preferentemente una amina no nucleofílica, tales como aminas terciarias alifáticas, en particular diisopropil-etilamina, y aminas alicíclicas. Las condiciones de reacción habitualmente corresponden a las indicadas previamente para el paso i).

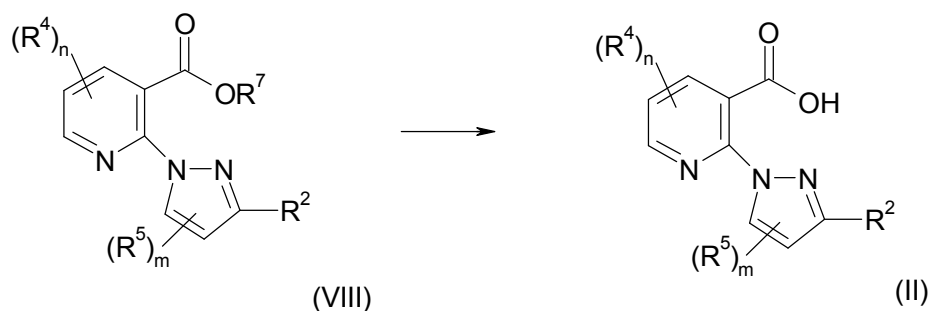
En el subsiguiente paso iv), se oxida el compuesto hidroxidiamida VI en el compuesto carboxamida I de la invención. Hay diversas reacciones de oxidación convencionales que son apropiadas para ello (véase R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, página 604 y siguientes) tales como, por ejemplo, oxidación de Swern y oxidaciones análogas a la de Swern (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, páginas 857-870) o la oxidación de Pfitzner-Moffatt. Los agentes oxidantes apropiados son dimetil sulfóxido (DMSO) en combinación con dicitclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetil sulfóxido combinado con el complejo piridina-SO<sub>3</sub> o dimetil sulfóxido combinado con cloruro de oxalilo, hipoclorito de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929) o compuestos de yodo hipervalentes (peryodinano), tales como ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) (J. Org. Chem. 1995, 60, 7272) o el peryodinano de Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155). Según el agente oxidante utilizado, la oxidación del compuesto hidroxil diamida VI tiene lugar a temperaturas de entre -50 y +35 °C.

Las hidroxilaminas V y los amino hidroxil ésteres III se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procesos establecidos.

Los derivados deuterados I-D de los compuestos I que tienen una configuración S en el átomo de carbono que lleva tanto el deuterio como el radical R<sup>1</sup>, se pueden obtener mediante el proceso representado en el esquema 1 comenzando a partir de los correspondientes intermediarios deuterados III'. Los compuestos III' se pueden sintetizar según una variante evidente de un proceso de 9 pasos descrito por F. Maltais et al., J. Med. Chem. 2009, 52 (24), 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f), como se muestra a continuación. Este proceso comienza a partir de alquino VII e incluye la resolución quiral de la mezcla racémica obtenida como intermediario por amidación con ácido desoxicólico.



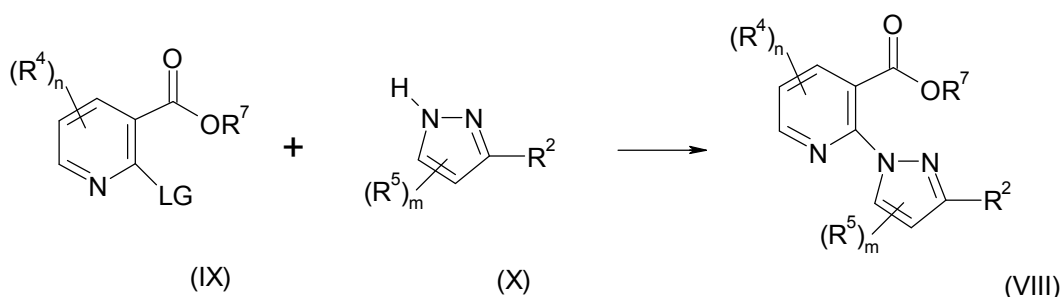
El ácido carboxílico II se puede preparar hidrolizando el éster carboxílico VIII con ácidos o bases bajo condiciones en general comunes. La hidrólisis preferentemente se efectúa con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio acuoso, tal como en una mezcla de agua y solventes orgánicos, por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura ambiente o a temperaturas altas tal como 25-100 °C.



En las fórmulas II y VIII, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m y n tienen los significados mencionados previamente. En la fórmula VIII, R<sup>7</sup> es alquilo, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El éster carboxílico de la fórmula VIII se puede obtener ventajosamente haciendo reaccionar el éster carboxílico de la fórmula general IX con un compuesto pirazol X, como se muestra el Esquema 3.

Esquema 3:



En el Esquema 3, LG representa un grupo saliente nucleófilamente desplazable. Los ejemplos de grupos salientes nucleófilamente desplazables apropiados son halógenos, por ejemplo cloro o bromo o tosilato. R<sup>7</sup> es alquilo, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m y n tienen los significados mencionados previamente.

Según se muestra en el esquema 3, se hace reaccionar un éster IX con un compuesto pirazol apropiado de la fórmula X. La reacción comúnmente tiene lugar bajo condiciones convencionales en la presencia de una base en un solvente inerte a temperatura elevada. Cuando fuera apropiado, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal de transición, en particular de un metal del grupo 10 ú 11 de la tabla periódica.

La reacción preferentemente se lleva a cabo a temperatura elevada sin diluyente o en un solvente inerte tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, carboxamidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, o un hidrocarburo aromático, tales como benceno, tolueno o bien, o-, m-o p-xileno. La reacción tiene lugar en presencia de bases inorgánicas u orgánicas y de un éter corona. Las bases inorgánicas apropiadas son amidas con metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tal como amida de sodio, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio. Las bases orgánicas apropiadas son aminas terciarias, tales como, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina. Un éter corona apropiado es 18-corona-6. Cuando fuera apropiado se agrega una sal de Cu(I) tal como, por ejemplo, CuI, CuCN, Cu<sub>2</sub>O como catalizador (véase, por ejemplo, US 4.826.835 y WO 88/00468).

Los compuestos de pirazol X se pueden adquirir o se pueden preparar mediante métodos convencionales, que se resumen brevemente más adelante, a partir de precursores que se pueden obtener comercialmente.

Los métodos generales para preparar pirazoles de la fórmula general X se describen, por ejemplo, en R. Fusco en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazols, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazols and Condensed Rings", Wiley, R. H., editor; Wiley: Nueva York, 1967; Vol. 22, páginas 1-174; o J. Elguero, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford 1984; Vol. 5, páginas 291-298. Uno de los métodos que se utilizan más comúnmente es la ciclocondensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos o análogos correspondientemente reactivos con hidrazina o derivados hidrazina sustituidos.

Los pirazoles X 3-aril-o 3-heteroaril-sustituidos se preparan de una manera particularmente ventajosa haciendo reaccionar hidrazina con los compuestos 1-aril-o 1-heteroaril-3-dimetilamino-2-propeno de manera análoga a los procesos descritos por ejemplo en M. A. Halcrow et al.; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997, páginas 4025-4035. Los 1-aril-o 1-heteroaril-3-dimetilamino-2-propenos necesarios como material de partida se pueden preparar fácilmente

condensando los compuestos acetilo aromáticos análogos con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (o de manera análoga usando el correspondiente dietil acetal). La reacción normalmente se lleva a cabo sin diluyente o en un solvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida o tolueno, a temperaturas altas. Es particularmente ventajoso introducir la energía de activación necesaria para la reacción a la mezcla de reacción también por medio de microondas y llevar a cabo la reacción a presión alta según se describe en A. K. Pleier, *Synthesis* 2001, 1, páginas 55-62.

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

Las mezclas de reacción se recogen de manera convencional, por ejemplo mezclándolas con agua, separando las fases y, cuando fuera apropiado, purificando los productos crudos por cromatografía. En algunos casos los intermediarios y productos finales se obtienen en la forma de aceites viscosos incoloros o de color amarillado pálido, que son liberados de volátiles o purificados bajo presión reducida y a una temperatura moderadamente alta. Si los intermediarios y productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también se puede realizar por recristalización o digestión.

Si los compuestos I individuales no se pueden obtener por las rutas descritas anteriormente, se pueden preparar por derivatización de otros compuestos I.

Los compuestos de la invención muestran valores  $K_i$  extremadamente bajos con respecto a la inhibición de calpaína y por lo tanto permiten una eficiente inhibición de la calpaína, especialmente la calpaína I, a niveles bajos en suero. Los compuestos de la invención normalmente muestran valores  $K_i$  con relación a la inhibición in vitro de calpaína de <1200 nM, preferentemente <600 nM, en particular <300 nM y específicamente <200 nM. Por lo tanto, los compuestos de la invención son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína.

Además, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de calpaína, es decir la inhibición de otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S solamente tiene lugar a concentraciones que son notablemente mayores que las concentraciones necesarias para la inhibición de calpaína. Por lo tanto, los compuestos de la invención deberían mostrar notablemente menos efectos secundarios que los compuestos del arte anterior que comparativamente no son selectivos con relación a la inhibición de calpaína y asimismo inhiben otras cisteína proteasas.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina B, expresada en la forma de una proporción entre la  $K_i$  para la inhibición de catepsina B y la  $K_i$  para la inhibición de calpaína de > 2, en particular > 4 y específicamente > 10.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina K, expresada en la forma de una proporción entre la  $K_i$  para la inhibición de catepsina K y la  $K_i$  para la inhibición de calpaína de > 2, en particular > 4 y específicamente > 10.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina L, expresada en la forma de una proporción entre la  $K_i$  para la inhibición de catepsina L y la  $K_i$  para la inhibición de calpaína de > 5, en particular > 10 y específicamente > 50.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina S, expresada en la forma de una proporción entre la  $K_i$  para la inhibición de catepsina S y la  $K_i$  para la inhibición de calpaína de > 5, en particular > 10 y específicamente > 50.

Además, los compuestos de la presente invención presentan una mayor estabilidad en el citosol de células humanas, que contribuye marcadamente con su buena estabilidad metabólica global. La estabilidad citosólica se puede medir, por ejemplo, incubando una solución de un compuesto de la invención con citosol de hígado especies particulares (por ejemplo, rata, perro, mono o humano) y determinando la vida media del compuesto bajo estas condiciones. A partir de las vidas medias más largas, es posible concluir que hay una mejora en la estabilidad metabólica del compuesto. La estabilidad en la presencia de citosol de hígado humano es de particular interés porque permite predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por ello es más probable que los compuestos con mayor estabilidad citosólica se degraden a índices reducidos en el hígado. Una degradación metabólica más lenta en el hígado puede causar a su vez concentraciones más altas y/o de mayor duración (niveles efectivos) del compuesto en el cuerpo, de manera que aumenta la vida media de depuración de los compuestos de la invención. Los mayores niveles efectivos y/o de mayor duración pueden causar una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica

mejorada también puede causar un aumento de la biodisponibilidad después de la administración oral, porque el compuesto es sometido, después de ser absorbido en el intestino, a una menor degradación metabólica en el hígado (denominado el efecto de primera pasada). Una mayor biodisponibilidad oral permitirá una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral, debido al aumento de la concentración (nivel efectivo) del compuesto.

5 Por lo tanto, debido a su mayor estabilidad citosólica los compuestos de la invención permanecen en el citosol por períodos extendidos, es decir presentan una menor depuración citosólica, y por ello deberían mostrar una farmacocinética humana mejorada.

10 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención presentan entonces una depuración citosólica en el citosol de hígado humano de  $< 30 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ , en particular de  $< 15 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$  y específicamente de  $< 5 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ .

15 La mayor estabilidad citosólica de los compuestos de acuerdo con la presente invención probablemente se deba principalmente a su menor susceptibilidad a las aldo-ceto reductasas (AKRs) que intervienen en la degradación metabólica de los compuestos que tienen un grupo carbonilo en el citosol de hígado de humanos y monos. Por consiguiente, la reducción catalizada por AKR de las cetoamidas de la fórmula I debería ser menos pronunciada que en el caso de las cetoamidas menos estables. Por ende, la relación de la concentración del compuesto parental, es decir la cetamida de la fórmula I, con respecto a la concentración del metabolito, es decir la hidroxiamida proveniente de la cetoamida, es una medida de la estabilidad de los compuestos de la invención.

20 Por consiguiente, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen, después de su incubación en hepatocitos humanos por 4 horas, una relación de la concentración del metabolito de hidroxiamida con respecto a su correspondiente compuesto parental de la fórmula I de  $< 2$ , en particular  $< 1$  y específicamente  $< 0,1$ .

25 Debido a su efecto inhibitorio sobre la calpaína, su selectividad por la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas y su estabilidad citosólica, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de un trastorno o de una condición que está asociada con una actividad elevada de calpaína como se describe, por ejemplo, en el arte anterior citado al comienzo.

30 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína comprenden, en particular, trastornos neurodegenerativos, en especial aquellos trastornos neurodegenerativos que se producen como resultado de un déficit de suministro crónico al cerebro, de una isquemia (accidente cerebrovascular) o de un traumatismo tal como un traumatismo cerebral, y de los trastornos neurodegenerativos del mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también esclerosis múltiple y los daños al sistema nervioso asociados con los mismos, en especial daños al nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento ocular. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en especial de los trastornos neurodegenerativos mencionados anteriormente en humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente apropiadas en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos.

40 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen la epilepsia. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de la epilepsia en humanos, y con el uso de los compuestos de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

45 Los trastornos o condiciones asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen dolor y condiciones de dolor. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de dolor y condiciones con dolor en mamíferos, en especial en humanos, y con el uso de los compuestos de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor y condiciones con dolor.

50 Los trastornos o condiciones asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen lesiones cardíacas posteriores a isquemias cardíacas, lesiones renales después de isquemias renales, lesiones del músculo esquelético, distrofias musculares, daños debidos a la proliferación de células de músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas oftalmológicas o restenosis de vasos sanguíneos después de una angioplastia. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con un daño cardíaco posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daños debidos a la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas oftalmológicas o restenosis de vasos sanguíneos posterior a una angioplastia en mamíferos, en especial en humanos, y con el uso de los compuestos de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos.

60 También ha surgido que la inhibición de calpaína suscita efectos citotóxicos sobre las células tumorales. Por lo tanto, los compuestos de la invención son apropiados para una quimioterapia de tumores y sus metástasis. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el uso de los compuestos de la invención en la terapia de tumores y metástasis, y con su uso en la elaboración de un medicamento para la terapia de tumores y metástasis.

65



5 También se descubrió que diversas discapacidades asociadas con un trastorno por VIH, en especial los daños en los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), son mediadas por calpaína y por lo tanto la inhibición de calpaína permite tratar o aliviar dichas discapacidades. Por lo tanto, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de pacientes con VIH. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en especial para el tratamiento de aquellas discapacidades causadas por una neurotoxicidad inducida por VIH, y con su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de pacientes con VIH.

10 También se descubrió que la liberación de interleucina-I, TNF o péptidos beta-amiloides (A $\beta$  o péptidos A $\beta$ ) se puede reducir o inhibir completamente por inhibidores de calpaína. Por lo tanto, se pueden tratar las discapacidades o los trastornos asociados con niveles altos de interleucina-I, TNF o A $\beta$  usando los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente apropiadas. Por lo tanto, las formas de modalidad preferidas de la invención se relacionan con el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de discapacidades o trastornos asociados con niveles altos de interleucina-I, TNF o A $\beta$  tales como reumatismo, artritis reumatoide y con su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichas discapacidades o trastornos.

20 Ha surgido además que la inhibición de calpaína es adecuada para el tratamiento de una infección por protozoarios (infección por protistas) como malaria o toxoplasmosis (Li et al., Mol Biochem Parasitol 2007; 155(1) 26–32; Jung et al Archives of Pharmacol Research (2009), 32(6), 899-906). Por ende, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de infecciones por protozoarios como malaria o toxoplasmosis y con su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos o discapacidades.

25 Además de la estabilidad citosólica mejorada, los compuestos de la presente invención también se distinguen por una buena estabilidad contra la degradación en microsomas de hígado. La estabilidad microsomal de un compuesto se puede medir por ejemplo incubando una solución de dicho compuesto con microsomas de hígado provenientes de especies particulares (por ejemplo de rata, perro o humanos) y determinando la vida media del compuesto bajo dichas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Su buena estabilidad microsomal contribuye en la metabólica estabilidad mejorada global de los compuestos de la invención.

30 Los compuestos de la invención de presente invención también se caracterizan por mostrar una actividad farmacológica mejorada, en comparación con los compuestos carboxamida revelados en el arte anterior, en pacientes o modelos animales relevantes, permitiendo indicaciones de pronóstico para su uso en tratamientos.

35 La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas (es decir, medicamentos) que comprenden al menos un compuesto de la invención y, cuando fuera apropiado, uno o más vehículos adecuados para la droga.

40 Los vehículos para la droga se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

45 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en la elaboración de composiciones farmacéuticas para una administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y se pueden administrar a animales o humanos en formas de dosis unitarias, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de las discapacidades o enfermedades mencionadas.

50 Las formas de dosis unitarias que son apropiadas incluyen formas para la administración oral, como por ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para administración oral, formas para una administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal; aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectales.

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

55 Para conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado, las dosis del ingrediente activo básico pueden variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

60 Cada dosis unitaria puede comprender entre 0,05 y 5000 mg, preferentemente entre 1 y 1000 mg, del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis individual puede administrarse entre 1 y 5 veces por día, de modo que se administra una dosis diaria de entre 0,5 y 25000 mg, preferentemente entre 1 y 5000 mg.

Si se prepara una composición sólida en la forma de tabletas, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio, etc.

65 Las tabletas se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia apropiada o se pueden tratar de otra manera para que muestren una actividad prolongada o demorada y para liberar de manera continua una

cantidad predeterminada del ingrediente activo básico.

Se obtiene una preparación en la forma de cápsulas de gelatina mezclando el ingrediente activo con un diluyente y recogiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

5 Una preparación en la forma de un jarabe o elixir o para administrar en la forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un endulzante, preferentemente de bajas calorías; metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante apropiado.

10 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender a los ingredientes activos mezcladas con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión tales como polivinilpirrolidonas, y endulzantes o mejoradores del sabor.

15 La administración rectal se efectúa mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se realiza usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente apropiados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

20 El ingrediente activo básico también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, de ser apropiado con uno o más vehículos o aditivos.

Además de los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, sus hidratos o sus sales farmacéuticamente apropiadas, las composiciones de la invención pueden comprender otros ingredientes activos básicos que puedan ser beneficiosos para el tratamiento de las discapacidades o enfermedades indicadas previamente.

25 Por lo tanto, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas donde hay presentes diversos ingredientes activos básicos juntos, donde por lo menos uno de ellos es un compuesto de la invención.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringir la misma. Según el manejo de la reacción y el aislamiento y purificación, los compuestos de la invención están presentes como mezclas de compuestos de la fórmula I y los correspondientes hidratos de la fórmula I-H. La conversión en los compuestos carbonilo puros en general tiene lugar por tratamiento de las sustancias con HCl en un solvente inerte.

### 35 Ejemplos de preparación

Los intermediarios usados se encontraban disponibles comercialmente o fueron preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 2008/080969.

#### 40 Ejemplo 1:

2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridin-3-carboxamida

45 1.1 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (4,47 g, 23,3 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (3,57 g, 23,3 mmol) y trietilamina (Et3N) (4,5 ml, 32,3 mmol) en forma sucesiva a una solución de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (6,0 g, 21,8 mmol) y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio (6,60 g, 25,4 mmol) en diclorometano (300 ml) a 5 °C, y la mezcla se agitó a 5 °C durante aproximadamente 5 minutos. Se ajustó a pH 10 agregando 6 ml de Et3N, la mezcla se agitó durante 1 h a 5 °C y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida, se volcó sobre 1000 ml de agua, el precipitado formado se retiró por filtración con succión y se secó al vacío para dar 7,8 g, que se trataron con 100 ml de metil-terc-butiléter para dar 7,39 g del producto deseado. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 489,2

55 1.2 ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

A una suspensión de 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (4500 mg, 9,21 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) se agregó hidróxido de litio (LiOH) (441 mg, 18,42 mmol) en agua (100 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción (tlc: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> +10 % (v/v) metanol) la mezcla se concentró bajo presión reducida y luego de la adición de agua (300 ml) se acidificó usando HCl 2 N. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó para dar 4,13 g de un sólido amorfo blanco.

65 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,78 (ancho, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (m, 6H), 7,0 (m, 1H), 5,26 (ancho, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,82 y 2,67 (cada uno m, 1H).

## 1.3 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (2 ml, 11,56 mmol) a una suspensión de ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico (700 mg, 1,520 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,577 ml, 7,60 mmol) en diclorometano (60 ml) a 5 °C con agitación. Después de aproximadamente 5 min se agregó hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (665 mg, 1,748 mmol), el valor del pH se ajustó a 10 por adición de más diisopropiletilamina, y la mezcla luego se agitó durante 1 h a 5 °C y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró, se agregaron 100 ml de agua, el precipitado formado se separó por filtración con succión y se secó. El producto crudo obtenido se trató con 20 ml de metil-terc-butiléter, se retiró por filtración y se secó para dar 318 mg de un sólido amorfo blanco. La extracción de las aguas madre con diclorometano y la evaporación dieron 384 mg de un sólido amarillento. Ambas fracciones se combinaron y se trató con 6 ml de pentano/diclorometano 1:1 para dar 126 mg del producto deseado como un sólido blanco. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 490,2

## 15 1.4 2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridin-3-carboxamida

A 5 °C se agregaron piridina (350 µl, 4,3 mmol) y 5 ml de una solución de peryodinano Dess-Martin (0,3 M en diclorometano) a una solución de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida (400 mg, 0,17 mmol) en DMF (3 ml) y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 5 °C, luego durante otros 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregaron 50 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se filtró y se concentró para dar 423 mg de un aceite amarillo, que se trató con 6 ml de n-pentano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1 (v/v)) para dar 123 mg de un sólido amorfo blanco. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 488,2

25 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,11 (ancho, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,16 (m, (H), 7,01 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,11 y 2,81 (cada uno dd, 1H).

Ejemplo 2:

## 30 N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

## 2.1 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-butanoato de etilo

35 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 comenzando a partir de ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 471,2

## 2.2 ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico

40 Se saponificó 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-butanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 443,2

1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,54 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 2,80 y 2,67 (cada uno m, 1H).

## 45 2.3 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 472,2

## 50 2.4 N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

A una solución de N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (2000 mg, 4,24 mmol) en DMSO (25 ml) a 20 °C se agregó ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) (3959 mg, 6,36 mmol). Se agregó más IBX (400 mg, 0,643 mmol) 2 veces a lo largo de un período de 2 h, la mezcla se agitó durante la noche, se agregaron otros 500 mg de IBX y se continuó la agitación. Una vez completa la reacción (tlc: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 5 % (v/v) metanol) se agregaron 100 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> por goteo, luego se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de diclorometano y el precipitado se retiró por filtración con succión. La fase en diclorometano se secó, se filtró y se concentró para dar 1,9 g de un sólido amorfo amarillento, que se cristalizó a partir de acetato de etilo y se secó al vacío para dar 1,1 g del compuesto del título. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 470,2

60 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,08 (ancho, 1H), 8,96 (ancho, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,16 (m, 6H), 6,99 (d, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,09 y 2,80 (cada uno dd, 1H).

Ejemplo 3:

## 65 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

## 3.1 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo

A una solución de fluoro-3-fenil-1H-pirazol (preparado de acuerdo con T. Hanamoto et al.; Tetrahedron 2007, 63 (23), 5062-5070) (0,95 g, 5,86 mmol) y 2-cloro-nicotinato de etilo (2,3 g, 12,39 mmol) en DMF (35 ml), se agregaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 g, 15,92 mmol), 18-corona-6 (0,15 g, 0,568 mmol) y KI (0,10 g, 0,602 mmol) y la mezcla se calentó a 135 °C durante 2 h. Una vez completa la reacción la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (210 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó, se retiró por filtración y se concentró para dar 3,0 g de un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0-4 % (v/v) metanol). Luego de la evaporación de las fracciones con producto combinadas se obtuvieron 1,49 g del compuesto del título como un aceite. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 312,1

## 3.2 ácido 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico

A 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (1,49 g, 4,79 mmol) en metanol (40 ml) se agregaron 8,5 ml de una solución acuosa de NaOH 2 M (17 mmol) por goteo a 10 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego durante 3 h a 65 °C. Una vez completa la reacción la mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en agua y se acidificó usando HCl 2 N. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 1,23 g de un sólido amorfo blanco. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 284,1

## 3.3 3-(2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 489,2

## 3.4 ácido 3-(2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-(2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 461,2

## 3.5 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 490,2

## 3.6 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

Se oxidó 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 488,2

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,77 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 5H), 5,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (superpuesto con agua), 2,69 (m, 1H).

Ejemplo 4:

## N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

## 4.1 2-hidroxi-3-(2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido 2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 485,3

## 4.2 ácido 3-(2-(4-Metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 2-hidroxi-3-(2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 457,2

## 4.3 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 486,2

## 4.4 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

65

A IBX unido a polímero (Novabiochem, 1,1 mmol/g; 300 mg, 0,330 mmol) se agregó diclorometano (5 ml) y la mezcla se dejó durante 10 min. Luego se agregó N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida (77 mg, 0,159 mmol) en 10 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. Se agregaron más porciones de IBX unido a polímero luego de 2 días y 3 días (120 mg, 0,132 mmol y 100 mg, 0,110 mmol). Después de 4 días la mezcla se retiró por filtración, se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 2-4 % (v/v) metanol). Luego de la evaporación de las fracciones con producto combinadas se obtuvieron 45 mg de un sólido amorfo. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 484,2

10 Ejemplo 5:

N-(1-(4-fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

15 Se preparó ácido 3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)-butanoico usando procesos análogos a los pasos 1.1 y 1.2.

5.1 N-(1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

20 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)-butanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 490,1

5.2 N-(1-(4-fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

25 Se oxidó N-(1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 488,2

1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,14 (ancho, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 5,44 (m, 1H), 3,69 (s ancho, 3H), 3,12 y 2,76 (cada uno m, 1H).

30 Ejemplo 6:

N-(1-(3-fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

35 Se preparó ácido 3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-(3-fluorofenil)-butanoico usando procesos análogos a los pasos 1.1 y 1.2.

6.1 N-(1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

40 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-(3-fluorofenil)-butanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 490,2

6.2 N-(1-(3-fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45 Se oxidó N-(1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 488,2

50 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 9,08 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,94 (m, 4H), 5,52 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,13 y 2,81 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 7:

N-(4-(Etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

55 7.1 N-(4-(Etoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con O-etilclorhidrato de hidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 486,2

60 7.2 N-(4-(Etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(4-(Etoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 484,2

65

1H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  [ppm]: 11,82 (ancho, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,94 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,12 y 2,84 (cada uno m, 1H), 1,16 (m, 3H).

5 Ejemplo 8:

N-(4-(aliloxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

8.1 N-(4-(aliloxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

10 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con O-alilclorhidrato de hidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 498,2

8.2 N-(4-(aliloxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

15 Se oxidó N-(4-(aliloxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 496,2

20 1H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  [ppm]: 12,1 (ancho, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,466 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,78 (m, 1H).

Ejemplo 9:

25 N-(4-(Metoxiamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se preparó ácido 3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-butanoico usando procesos análogos a los pasos 1.1 y 1.2.

30 9.1 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-(4-metoxifenil)-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 502,2

35 9.2 N-(4-(Metoxiamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-(4-metoxifenil)-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 500,2

40 1H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  [ppm]: 12,17 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,13 y 2,67 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 10:

45 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

10.1 4-cloro-3-fenil-1H-pirazol

50 A una solución de 3-fenil-1H-pirazol (3 g, 20,81 mmol) en dicloroetano (60 ml) se agregó N-cloro-succinimida (2,92 g, 21,85 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 0-30 % (v/v)). La concentración de las fracciones combinadas dio 3,54 g de un sólido amorfo levemente amarillo; ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 179,0

55 10.2 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 3.1 haciendo reaccionar 4-cloro-3-fenil-1H-pirazol y 2-cloro-nicotinato de etilo. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 328,1

60 10.3 ácido 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico

Se saponificó 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo de manera análoga al paso de reacción 3.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 300,2

65

10.4 3-(2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 505,15

10.5 ácido 3-(2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-(2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 477,1

10.6 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con clorhidrato de O-metilhidroxilamina. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 506,2

10.7 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

Se oxidó 2-(4-cloro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 2.4. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 504,15

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,05 (s ancho, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,17 (m, 6H), 5,48 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,13 y 2,78 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 11:

N-[4-(Isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

11.1 N-(3-hidroxi-4-(isopropoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 500,2

11.2 N-[4-(Isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 498,2

Ejemplo 12:

N-[3,4-dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

12.1 N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(propoxiamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 500,2

12.2 N-[3,4-dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 498,2

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO), δ [ppm] (confórmeros, mayoritario/minoritario): 12,05/11,25 (s ancho, 1H), 9,05/8,95 (ancho, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,97-7,70 (m, 3H), 7,48-7,37 Exam(m, 4H), 7,19 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,51/5,65 (ancho, 1H), 3,77/4,06 (ancho, 2H), 3,14 y 2,84 (cada uno ancho, 2H), 1,70-1,57 (m, 3H), 0,92 (m, 4H).

Ejemplo 13:

N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

13.1 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(4-morfolinofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 557,2

13.2 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 555,2

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO), δ [ppm] : 12,12 (s ancho, 1H), 8,98 (ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,93 (m, 3H), 5,48 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,63 (s ancho, 3H), 3,17 (m, 5H),

2,83 (m, 1H).

Ejemplo 14:

5 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

14.1 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 571,2

10

14.2 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 569,2

15 1H-RMN (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 12,10 (ancho, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,69 (s ancho, 3H), 3,59-3,44 (superpuesto con agua), 3,13 y 2,82 (cada uno dd, 1H), 2,37 (m, 4H).

Ejemplo 15:

20

2-(3-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida

15.1 2-(3-(4-((Dietilamino)metil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

25

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 557,2

15.2 2-(3-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida

30 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 555,2

1H-RMN (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,97 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,48 (superpuesto con agua, 4H), 3,11 y 2,82 (cada uno dd, 1H), 2,49 (m, 4H).

35

Ejemplo 16:

N-(4-[[2-Metil-2-propanil]oxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

40 16.1 N-(4-(ter-Butoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 514,2

16.2 N-(4-[[2-Metil-2-propanil]oxi]amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 512,2

1H-RMN (400 MHz DMSO), (confórmeros, mayoritario/minoritario) δ [ppm]: 11,4/10,95 (s ancho, 1H), 9,00/8,90 (m, 1H), 8,55-8,48 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,18 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 5,71/5,44 (m, 1H), 3,13 y 2,81 (cada uno m, 1H), 1,18/1,33 (s, 9H).

50

Ejemplo 17:

N-{4-[(Ciclopentiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

55

17.1 N-(4-(Ciclopentiloxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 526,2

60 17.2 N-{4-[(Ciclopentiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 524,2

1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 11,8 (s ancho, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 (3H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,12 y 2,81 (cada uno m, 1H), 1,74-1,50 (m, 8H).

65



Ejemplo 18:

N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5 18.1 N-(4-(Etoxi-amino)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 504,2

18.2 N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

10 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 502,2

15 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 11,8 (ancho, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 5,43 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,09 y 2,79 (cada uno m, 1H), 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 19:

N-[4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

20 19.1 N-(4-(Etoxi-amino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 504,2

25 19.2 N-[4-(Etoxi-amino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 502,2

30 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 11,90 (ancho, 1H), 9,00 (ancho, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,16 (m, 5H), 5,49 (m, 1H), 3,92 (m ancho, 2H), 3,12 y 2,79 (cada uno dd, 1H), 1,19 (m, 3H).

Ejemplo 20:

35 N-{4-[(Ciclobutiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

20.1 N-(4-(Ciclobutoxi-amino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 512,2

40 20.2 N-{4-[(Ciclobutiloxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 502,2

45 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 11,94 (s ancho, 1H), 8,95 (ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,15 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,10 y 2,82 (cada uno m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,50 y 0,50 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 21:

50 N-{4-[(2,2-Dimetilpropoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

21.1 N-(3-hidroxi-4-(neopentiloxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

55 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 528,2

21.2 N-{4-[(2,2-Dimetilpropoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 526,2

60 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,03 (ancho, 1H), 8,94 (ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,48 (ancho, 2H), 3,08 y 2,81 (cada uno dd, 1H), 0,90 (s, 9H).

65

Ejemplo 22:

N-(4-[[2-(4-Morfolinil)etoxi]amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5 22.1 N-(3-hidroxi-4-(2-morfolinoetoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 571,2

22.2 N-(4-[[2-(4-Morfolinil)etoxi]amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

10 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 569,2

Ejemplo 23:

15 N-{4-[(ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

23.1 N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 512,2

20 23.2 N-{4-[(ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 510,2

25 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 11,97 (ancho, 1H), 8,93 (ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75-7,50 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,18 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,61 (ancho, 2H), 3,10 y 2,82 (cada uno dd, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,51 y 0,24 (cada uno m, 2H).

Ejemplo 24:

30 N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

24.1 N-(4-(Etoxi-amino)-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

35 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 514,2

24.2 N-[4-(Etoxi-amino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 514,2

40 1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 11,94 (ancho, 1H), 8,89 (ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 3,84 (ancho, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,03 y 2,74 (cada uno m, 1H), 1,16 (m, 3H).

45 Ejemplo 25:

2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida

50 25.1 2-(3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 490,2

25.2 2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]nicotinamida

55 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 488,2

1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,08 (ancho, 1H), 9,00 (ancho, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,11 y 2,79 (cada uno dd, 1H).

60 Ejemplo 26:

N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

65 26.1 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 538,2

26.2 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

5 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 540,2

1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,01 (ancho, 1H), 8,97 (ancho, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (m, 5H), 5,39 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,10 y 2,76 (cada uno dd, 1H).

10

Ejemplo 27:

N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-(2-piridinil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

15 27.1 N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 473,2.

27.2 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil]-2-[3-(2-piridinil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

20

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>]: 471,1

1H-RMN (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,11 (ancho, 1H), 8,99 (ancho, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50, (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,64 (ancho, 3H), 3,10 y 2,76 (cada uno dd, 1H).

25

Ejemplo 28 (comparativo):

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

30

El compuesto del título es idéntico al compuesto del Ejemplo 38 de WO 08/080969 y se preparó como se describe en el mismo.

Ejemplo 29

35

(2R)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La porción ácido (R)-1-bencil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico que se usó en el siguiente ejemplo está disponible comercialmente.

40

29.1 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 425,2.

45

29.2 ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 397,2.

50

29.3 (2R)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-etilclorhidrato de hidroxilamina usando HATU (1,2 equivalentes) como agente de acoplamiento y DIPEA (6,8 equivalentes) como base. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 440,2

55

29.4 (2R)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se agregó IBX (ácido 2-yodoxibenzoico 432 mg, 0,694 mmol) a una solución de (2R)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (218 mg, 0,496 mmol) en DMSO (2 ml). Luego de agitar durante 2 h a temperatura ambiente se agregó más IBX (123 mg, 0,198 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. Se agregó solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. El precipitado formado se retiró por filtración, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El solvente se eliminó al vacío, el residuo resultante se disolvió nuevamente en una pequeña cantidad de diclorometano y se agregó éter dietílico. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío. El producto crudo se

65

60

disolvió en diclorometano y se trató con tres gotas de HCl acuoso (4 M en dioxano). La eliminación del solvente dio el compuesto del título (8,2 mg, 0,015 mmol, 3,02 % de rendimiento). ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 438,2

#### Ejemplo 30

(2R)-1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La porción ácido (R)-1-bencil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico utilizada en el siguiente ejemplo está disponible comercialmente.

30.1 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 425,2.

30.2 ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 397,2.

30.3 (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-(isopropoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La reacción puede llevarse a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-isopropilhidroxilamina.

30.4 (2R)-1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Puede oxidarse (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-(isopropoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida de manera análoga al paso de reacción 2.4.

#### Ejemplo 31

(2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La porción ácido (R)-1-bencil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico está disponible comercialmente.

31.1 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 425,2.

31.2 ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 397,2.

31.3 (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La reacción puede llevarse a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina.

31.4 (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Puede oxidarse (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida de manera análoga al paso de reacción 2.4.

#### Ejemplo 32

(2R)-1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La porción ácido (R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico se preparó de manera análoga al procedimiento publicado por S. Marchalin et al., Synthetic Communications 28(19), 3619 (1998),

32.1 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido (R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 443,2.

5 32.2 ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 415,2.

10 32.3 (2R)-1-(2-fluorobencil)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La reacción puede llevarse a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-metilhidroxilamina.

15 32.4 (2R)-1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Puede oxidarse (2R)-1-(2-fluorobencil)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida de manera análoga al paso de reacción 2.4.

20 Ejemplo 33

(2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

25 La porción ácido (R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico se preparó de manera análoga al procedimiento publicado por S. Marchalin et al., Synthetic Communications 28(19), 3619 (1998),

33.1 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

30 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido (R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 459,2.

33.2 ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

35 Se saponificó 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 431,1.

33.3 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

40 La reacción puede llevarse a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-metilhidroxilamina.

33.4 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

45 Puede oxidarse (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida de manera análoga al paso de reacción 2.4.

Ejemplo de referencia 34

50 N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

34.1: N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 525,2.

55

34.2 N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 523,15

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 12,76 (ancho, 1H), 9,12 (ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,16 y 2,88 (cada uno dd, 1H).

Investigación biológica de la inhibición de calpaína y catepsinas

I Inhibición de la enzima in vitro:

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

10 Se calcularon los valores  $K_i$  aparentes a partir de los valores  $CI_{50}$  determinados experimentalmente por la relación de Cheng-Prusoff suponiendo una inhibición reversible competitiva de la enzima. Los valores  $K_m$  de los sustratos que se utilizaron bajo las condiciones de ensayo indicadas fueron: 90  $\mu M$  (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina B), 10  $\mu M$  (Z-Gli-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2  $\mu M$  (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina L) y 30  $\mu M$  (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S).

15 Los valores  $K_i$  que se indican son promedios de las constantes de inhibición calculadas en base a entre 2 y 4 gráficos de dosis-efecto independientes.

Se utilizaron los siguientes ensayos:

1. Calpaína I:

20 Calpaína-I 20 nM: aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem N° 208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100  $\mu M$  (Bachem N° I-1355) como sustrato en solución amortiguadora con imidazol 62 mM,  $CaCl_2$  0,3 mM, CHAPS 0,10 %, BSA 0,05 %, DTT 1 mM a pH 7,3 y a temperatura ambiente.

2. Catepsina B:

25 Catepsina B 0,25 nM: aislada de hígado humano (Calbiochem N° 219362), Z-Fe-Arg-AMC 100  $\mu M$  (Bachem N° I-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

3. Catepsina K:

30 Catepsina K 3 nM: activada de procatepsina K humana recombinante de E. coli (Calbiochem N° 342001), Z-Gli-Pro-Arg-AMC 10  $\mu M$  (Biomol N° P-142) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

4. Catepsina L:

40 Catepsina L 1 nM: aislada de hígado humano (Calbiochem N° 219402), Z-Fe-Arg-AMC 2  $\mu M$  (Bachem N° I-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

5. Catepsina S:

45 Catepsina S humana recombinante de E. coli 0,5 nM (Calbiochem N° 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20  $\mu M$  (Bachem N° I-1540) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

Los resultados de la determinación in vitro se indican en la tabla 1. En la tabla 1 se utilizan las siguientes abreviaturas:

50 En la columna de "Actividad de calpaína", +++ representa una  $K_i$  de calpaína ( $K_i(\text{calpaína})$ ) de  $< 200$  nM, ++ significa  $200$  nM  $< K_i(\text{calpaína})$  de  $< 300$  nM, y + significa  $300$  nM  $< K_i(\text{Calpaína})$   $< 600$  nM y o significa  $600$  nM  $< K_i(\text{Calpaína})$   $< 800$  nM.

55 La columna "Sel. Cat. B" indica la relación  $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$ . En este sentido, +++ significa una relación  $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$  de  $> 10$ , ++ significa  $4 < K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 10$  y + significa  $2 < K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 4$  y o significa  $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 2$ .

60 La columna "Sel. Cat. K" indica la relación  $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$ . En este sentido, +++ significa una relación  $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$  de  $> 10$ , ++ significa  $4 < K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 10$  y + significa  $2 < K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 4$  y o significa  $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 2$ .

La columna "Sel. Cat. L" indica la relación  $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$ . En este sentido, +++ significa una relación  $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$  de  $> 50$ , ++ significa  $10 < K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 50$  y + significa  $5 < K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 10$  y o significa  $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 5$ .

65 La columna "Sel. Cat S" indica la relación  $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$ . En este sentido, +++ significa una

relación  $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$  de  $> 50$ , ++ significa  $10 < K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína}) < 50$  y + significa  $5 < K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína}) < 10$  y o significa  $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína}) < 5$ .

Tabla 1:

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. I	Sel cat. S	cytCL humana	cytCL de cyno
1	++	+	++	++	+++	++	++
2	+++	+	++	+++	+++	++	++
3	+++	++	++	+++	+++	++	++
4	+		+	++	+	++	++
5	+			++	++	++	++
6	++	+	++	++	+++	++	++
7	+++	++	+	++	+++	++	++
8	+++			+	++	++	++
9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	++	++
10	+	o	+	++	++	n.d.	n.d.
11	+++	++	+	++	+++	++	++
12	+++	+	o	++	++	++	++
13	+	o	+	++	++	n.d.	n.d.
16	+	+++	o	+	++	n.d.	n.d.
17	++	+	o	+	++	++	++
18	+++	++	o	++	+++	++	++
19	+++	++	++	++	+++	++	++
20	+++	++	o	+	++	++	++
21	++	+	o	o	+	n.d.	n.d.
22	++	+++	+	++	+++	++	++
23	+++	+	o	+	++	++	++
24	+++	++	+	++	++	n.d.	n.d.
25	+++	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
28 (comp.)	+++	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	-
29	o	+++	++	++	++	n.d.	n.d.
31	+++	+	o	o	++	n.d.	n.d.

5

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

Se emplearon las siguientes soluciones y soluciones amortiguadoras:

- 10 - HBS (para 40 ml): 800 µl de HEPES 1 M; 2,16 ml de KCl 100 mM; 4,8 ml de NaCl 1 M; 3,59 ml de glucosa al 5 %; 60 µl de MgSO<sub>4</sub> 1 M; 400 µl de piruvato de Na 100 mM, 28,19 ml de agua; pH 7,2-7,5.
- 15 - solución amortiguadora de lisis (para 20 ml): 400 µl Tris 1 M pH 8,2; 2,74 ml NaCl 1 M ; 520 µl EDTA 0,5 M ; 2 ml triton X-100 al 10 %; 0,8 ml (= 1: 25) CompletePlus (1 tableta/2 ml H<sub>2</sub>O); 200 µl Pefabloc 100 mM; 13,34 ml agua, pH 8,2.
- TBST (10x) (para 1l): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5 M (87 g); Tween 20 1 % (10 g), ajustado a pH 8.

20 El diseño y el procedimiento del ensayo fueron según se divulga en Chatterjee; BMC 1998, 6, páginas 509-522; los valores CE<sub>50</sub> se calcularon a partir de la degradación porcentual de espectrina como una función de la dosis.

25 Condiciones del cultivo de células: Condiciones del cultivo celular: las células molt-4 se mantienen en medio RPMI 1640 + GlutamaxTM I (Gibco) con FCS al 10 % y gentamicina 50 µg/ml a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % y repicado 1: 15 dos veces por semana.

Preparación de las células molt-4: las células se lavan, cuentan y recolectan a una concentración de  $2 \times 10^7$  células/ml en solución amortiguadora HBS.

30 Dilución de las sustancias inhibitoras: todos los inhibidores se disuelven a una concentración 10-2 M en DMSO. La solución madre se diluye luego 1: 15 en DMSO (=  $6,67 \times 10^{-4}$  M). A continuación, la solución madre diluida 1: 15 se diluye 1: 4 en DMSO en dos pasos (=  $1,67 \times 10^{-4}$  M y  $4,17 \times 10^{-5}$  M). Luego, dichas tres soluciones se siguen diluyendo 1: 50 en solución amortiguadora de HBS para dar soluciones con una concentración de  $1,33 \times 10^{-5}$  M,  $3,36 \times 10^{-6}$  M y  $8,34 \times 10^{-7}$  M.

35 Mezcla de prueba: para cada mezcla, se introducen 106 células (véase antes) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. A esto se agrega en cada caso 150 µl de las sustancias diluidas (conc. final  $10^{-5}$  M;  $2,5 \times 10^{-6}$  M y  $6,25 \times 10^{-7}$  M) y exhaustivamente mezcladas. Como controles se utilizan un control negativo y un control positivo. En este caso,

5 inicialmente se pipetea solo 150 µl de solución amortiguadora HBS sobre las células. Todas las mezclas se incuban a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> en una incubadora durante 10 min. A continuación, excepto para el control negativo, en cada caso se agrega CaCl<sub>2</sub> (conc. final 5 mM) e ionomicina (conc. final 5 µM), se mezclan exhaustivamente y se incuban a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> en una incubadora durante 30 min. Luego se centrifuga a 700 g durante 5 min. Los sobrenadantes se descartan y los pélets se recolectan en 20 µl de solución amortiguadora para lisis. Luego las mezclas se colocan sobre hielo durante 30-60 min y después se centrifugan a 15000 g durante 15 min. Los sobrenadantes se retiran y se introducen en tubos Eppendorf nuevos. Después se lleva a cabo la determinación de proteínas sobre las mismas, por ejemplo con un ensayo MicroBCA (Pierce).

10 Electroforesis SDS-PAGE: se introducen 10 µg de proteínas totales de cada mezcla en un tubo Eppendorf nuevo y, después de pipetear en el mismo volumen de 2× de solución amortiguadora de muestra de Tris-glicina SDS (Invitrogen) y 1/10 volumen de DTT 1 M, se mezclan exhaustivamente y se calienta a 95 °C durante 15 min. Las soluciones se centrifugan brevemente y se cargan sobre un gel de SDS al 6 % (Invitrogen). El gel se corre a 100 V con solución amortiguadora 1× de Tris-glicina Laemmli (Biomol) hasta que la banda inferior del marcador haya alcanzado la base del gel.

15 Transferencia Western: el gel se saca del aparato y se transfiere sobre nitrocelulosa en solución amortiguadora 1× de transferencia de Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20 % con 1,5 A/cm<sup>2</sup> en una cámara FastBlot (Biometra) durante 30 min. El filtro de nitrocelulosa se saca, se lava brevemente en solución amortiguadora de TBST y se bloquea en TBST/5 % de leche en polvo durante 1 h a temperatura ambiente. La nitrocelulosa bloqueada se incuba luego con una anti-espectrina Ab (Chemicon) (1: 10000 en TBST/5 % de leche en polvo) a temperatura ambiente durante 3 h o a 4 °C durante toda la noche. La nitrocelulosa se lava 3× en solución amortiguadora de TBST. Esto se incuba luego con anticuerpo anti-IgG de ratón (POD) (Sigma) (1: 10000 en TBST/5 % de leche en polvo) a temperatura ambiente durante 1 h.

20 Luego se lava la nitrocelulosa 5× en solución amortiguadora de TBST. En el próximo paso, se ponen 5 ml de solución preparada de sustrato sobre el filtro para la quimioluminiscencia SuperSignal® West Pico (Pierce) y se incuba durante 5 min. Luego se recoge la nitrocelulosa de la solución, se seca suavemente y se inserta en un pliego de película para revelado (Tropix). Se utiliza un sistema digital para análisis de imágenes (VersaDoc, Biorad) para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y a partir de los datos se calcula la degradación porcentual de espectrina. Se utiliza un prisma Graph-pad para ajustar el espectro del porcentaje de degradación como una función de las dosis a una gráfica sigmoidea de dosis-efecto (fijada a un máximo del 100 % y un mínimo del 0 %), y se calculan las CE<sub>50</sub> %.

25 III Ensayo para determinar la depuración citosólica de los compuestos de la fórmula I:

A efectos comparativos, se contrastaron los datos medidos con citosol de hígado humano con los obtenidos con el citosol de hígado de monos cinomolgos o macacos.

30 Se incubó un compuesto a evaluar a una concentración 0,5 µM con citosol de hígado humano 1 mg/ml, así como citosol de hígado de mono a 37 °C en solución amortiguadora de fosfato 0,5 M a pH 7,5 bajo agitación (la fuente comercial de citosol de hígado de cinomolgo hembra fue Tebu bio, y de citosol de hígado humano fue BDgentest).

35 En cada caso se tomaron alícuotas de 65 µl después de 0, 5, 10 y 15 min y fueron transferidas a las cavidades de una placa que se llenó inmediatamente con 130 µl de etanol para detener la reacción. Las muestras se mantuvieron congeladas hasta su análisis con un sistema de LC/MS/MS (Applied Biosystems SCIEX 4000).

40 Los parámetros leídos fueron la pérdida de los compuestos parentales, a partir de los cuales se calcularon los períodos de vida media (T<sub>1/2</sub>). Sobre la base de estos datos se calcularon los parámetros de depuración citosólica (cytCL), depuración a escala (CLs) y depuración predicha (CLp) usando las siguientes ecuaciones:

$$1) \text{ cytCL} = (\ln 2/T_{1/2}) \times [\text{proteína citosólica}] \times 1000$$

$$2) \text{ CLs} = \text{cytCL} \times [\text{rendimiento citosólico}] / 1.000.000 \times 60$$

$$3) \text{ CLp} = (\text{CLs} + \text{flujo de plasma hepático}) / \text{flujo de plasma hepático} / \text{CLs}$$

45 Para evaluar la estabilidad de los compuestos evaluados, se ajustaron los rangos de depuración al flujo de plasma hepático de diferentes especies de acuerdo con el siguiente esquema:

60 estable = entre 0 y 1/3 aproximadamente del flujo de plasma hepático;

moderadamente estable = entre aproximadamente 1/3 y aproximadamente 2/3 del flujo de plasma hepático;

inestable = más de 2/3 del flujo de plasma hepático.

65 En base a este ajuste, se asignaron los siguientes calificadores para evaluar las estabildades citosólicas de los



compuestos evaluados:

cytCL	símbolo	humano	mono cinomolgo (cyno)
estable	++	0-14 µl/min/mg	0-18 µl/min/mg
moderadamente estable	+	14-70 µl/min/mg	18-90 µl/min/mg
inestable	-	>70 µl/min/mg	>90 µl/min/mg

5 Los datos de cytCL obtenidos de esta manera para los compuestos de los Ejemplos 1 a 18 se indican en la Tabla 1 anterior. Como se puede ver en la Tabla 1, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención proporcionan estabilidades mejoradas ante el compuesto relacionado de WO 08/080969 que tiene una porción carboxamida no sustituida (Ejemplo comparativo 18).

10 IV Ensayo in vitro para determinar la degradación de los compuestos I en los correspondientes metabolitos de hidroxiamida en hepatocitos:

15 Cada compuesto a evaluar (10 µl) se incubó en hepatocitos de mono y también de humanos para determinar la relación de la concentración de metabolito de hidroxiamida con respecto al compuesto de la fórmula I como compuesto parental. Se efectuaron incubaciones a 37 °C durante 0 y 4 horas en una placa de 24 cavidades, donde cada cavidad contiene 0,5 ml de medio de hepatocitos con aproximadamente 500.000 células/ml. Al final de cada tiempo, se agregó 1 ml de acetonitrilo/etanol (1/1, v/v) a cada cavidad para neutralizar la reacción. Las soluciones se agitaron por vortexeo y se mezclaron exhaustivamente. Una alícuota fue sometida a un análisis LC-UV-MS/MS a una longitud de onda UV de 254 nm. Las identidades de los compuestos I evaluados y sus correspondientes metabolitos de hidroxiamida se confirmaron mediante análisis MS/MS y por comparación con estándares sintéticos. Se integraron las áreas de UV para cada compuesto de prueba y su metabolito de hidroxilamida. Las relaciones de concentración de metabolitos de hidroxiamida a compuestos parentales (relaciones M/P) se determinaron como relaciones de las áreas UV de los metabolitos con respecto a las de los compuestos I, suponiendo que los coeficientes de extinción  $\epsilon_P$  y  $\epsilon_M$  son aproximadamente idénticos. Las relaciones M/P obtenidas de esta manera para las incubaciones terminadas después de 4 horas se muestran en la Tabla 2.

25

Tabla 2:

Ejemplo	Relación M/P	
	cyno	humano
2	< 0,1	< 0,1
11 (comp.)	3,4	8,0

30 Como se puede observar a partir de la Tabla 2, la degradación reductora del compuesto del Ejemplo 2 de acuerdo con la invención es mucho más lenta en hepatocitos de humanos y cyno en comparación con el compuesto relacionado de WO 08/080969 (Ejemplo comparativo 11).

V Determinación in vivo de la relación del metabolito de hidroxiamida y el compuesto parental I en el plasma de monos macacos

35 Los compuestos evaluados se prepararon como una solución para una administración intravenosa u oral a grupos de monos macacos hembra. Para una dosificación intravenosa, los compuestos se prepararon en un vehículo de DMSO / PEG-400 10 % a una concentración de 2 mg/ml. Para una dosificación oral, los compuestos se prepararon en un vehículo basado en lípidos a una concentración de 3 mg/ml. Los grupos de tres monos recibieron ya sea una dosis intravenosa de 1 mg/kg (0,5 ml/kg) o una dosis oral de 3 mg/kg (1 ml/kg). La dosis intravenosa se administró como un bolo lento en una vena safena; la dosis oral se administró por intubación gástrica y fue seguida por ~5 ml de agua. Se obtuvieron muestras de sangre en serie de cada animal en puntos de tiempo seleccionados hasta 24 horas después de la administración de la droga. El plasma se separó de la sangre por centrifugación y se guardó congelado (<-15C) hasta su análisis. Los compuestos parentales I y los metabolitos seleccionados se separaron del plasma usando precipitación de proteínas con una mezcla de metanol, acetonitrilo y agua. El sobrenadante se evaporó hasta sequedad con un flujo de nitrógeno seco. Las muestras se reconstituyeron con una alícuota de fase móvil, seguido por cuantificación por HPLC-MS/MS. Se prepararon curvas estándar para el compuesto parental y los metabolitos seleccionados de estándares autenticados en plasma de mono blanco; los estándares fueron analizados simultáneamente con las muestras. La concentración en plasma de cada muestra se calculó por análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos de la relación de áreas pico (estándar interno/metabolito o parental) de los estándares con plasma versus concentración.

50

55 Las concentraciones pico en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el tiempo hasta la concentración pico en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) se leyeron directamente a partir de los datos de concentración en plasma para cada mono. Los datos de concentración en plasma para el compuesto parental y el metabolito fueron sometidos a un ajuste de la curva multiexponencial usando WinNonlin. El área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo entre 0 y t horas (momento de la última concentración en plasma medible) después de la dosificación ( $AUC_0-t$ ) se calculó usando la regla trapezoidal lineal para los perfiles de concentración en plasma-tiempo. El área residual extrapolado a infinito, determinada como la

- concentración en plasma medida final ( $C_t$ ) dividido por la constante del índice de eliminación terminal ( $\beta$ ), se agregó a la  $AUC_{0-t}$  para obtener el área total bajo la curva ( $AUC_{0-inf}$ ). La depuración total aparente de plasma ( $CL_p$ ) se calculó dividiendo la dosis administrada por el valor de  $AUC_{0-inf}$ . El volumen de distribución inicial ( $V_c$ ) se calculó como la dosis dividida por la concentración extrapolada al tiempo = 0 ( $C_0$ ). El volumen de distribución en el estado estable,  $V_{ss}$ , se estimó como el producto de la depuración de plasma ( $CL_p$ ) y la media del tiempo de residencia (MRT); el volumen de distribución de fase terminal ( $V_{\beta}$ ), se derivó del valor de depuración de plasma ( $CL_p$ ) dividido por la constante de velocidad de eliminación de plasma ( $\beta$ ). La biodisponibilidad se calculó como el valor de  $AUC_{0-inf}$  normalizado para la dosis a partir de la dosis oral dividida por el valor correspondiente derivado de la dosis intravenosa. Las relaciones de metabolito a compuesto parental se calcularon como valores de  $C_{m\acute{a}x}$  (metabolito)/ $C_{m\acute{a}x}$  (parental) o  $AUC$ (metabolito)/ $AUC$ (parental) para las concentraciones pico y el área bajo la curva, respectivamente. Los resultados así obtenidos se muestran en la Tabla 3.

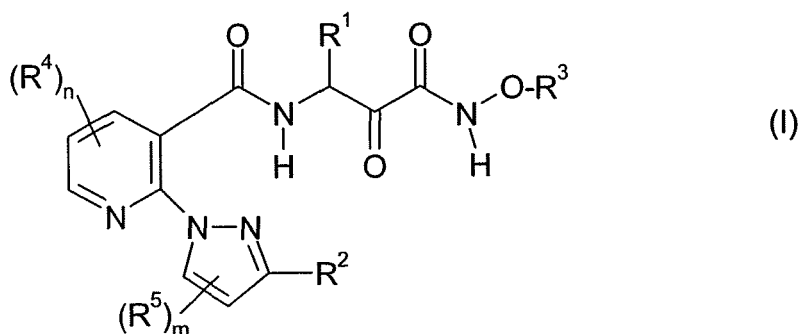
Tabla 3:

Ejemplo	Biodisponibilidad	Relación M/P
2	59 %	< 0,05
11 (comp.)	0,2 -3 % 1)	7
<sup>1)</sup> Según la dosis y el vehículo usados		

- 15 Como se puede ver a partir de la Tabla 3, en comparación con el compuesto comparativo divulgado en WO 08/080969 (Ejemplo 11) el compuesto de la invención del Ejemplo 2 exhibe una estabilidad mucho mayor contra una reducción mediada por AKR y además una biodisponibilidad oral casi 300 veces mayor.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carboxamida de la fórmula I



5 donde

$R^1$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , donde un grupo  $CH_2$  en el resto cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados pueden estar reemplazados por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1b}$ , arilo, hetarilo, aril-alquilo  $C_1-C_6$ , aril-alqueno  $C_2-C_6$ , hetaril-alquilo  $C_1-C_4$  o hetaril-alqueno  $C_2-C_6$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados puede estar sin sustituir o portar 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1c}$  idénticos o diferentes; donde

$R^{1a}$  se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, COOH, CN,  $OCH_2COOH$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $COOR^{a1}$ ,  $CONR^{a2}R^{a3}$ ,  $SO_2NR^{a2}R^{a3}$ ,  $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$ ,  $NR^{a2}-CO-R^{a5}$ ,  $SO_2-R^{a4}$  y  $NR^{a6}R^{a7}$ ,

$R^{1b}$  se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, COOH, CN,  $OCH_2COOH$ , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ ,

alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , donde los restos alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ ,  $COOR^{b1}$ ,  $CONR^{b2}R^{b3}$ ,  $SO_2NR^{b2}R^{b3}$ ,  $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$ ,  $NR^{b2}-CO-R^{b5}$ ,  $SO_2-R^{b4}$  y  $NR^{b6}R^{b7}$ , además dos radicales  $R^{1b}$  radicales pueden formar juntos un grupo alqueno  $C_1-C_4$ , o 2 radicales  $R^{1b}$  enlazados a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos también un anillo de benceno,

$R^{1c}$  se selecciona independientemente entre sí de OH, SH, halógeno,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, COOH,  $OCH_2COOH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_6$ , donde los restos alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1b}$ , arilo, hetarilo, O-arilo, O- $CH_2$ -arilo, donde los últimos tres radicales mencionados están sin sustituir en el resto arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{1d}$ ,

$COOR^{c1}$ ,  $CONR^{c2}R^{c3}$ ,  $SO_2NR^{c2}R^{c3}$ ,  $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$ ,  $NR^{c2}-CO-R^{c5}$ ,  $SO_2-R^{c4}$ ,  $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$  con  $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$  o 6 y  $O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$  con  $q = 2, 3, 4, 5$  o 6; donde

$R^{a1}$ ,  $R^{b1}$  y  $R^{c1}$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetarilo o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ ,

$R^{a2}$ ,  $R^{b2}$  y  $R^{c2}$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , heteroarilo o heteroaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , y

$R^{a3}$ ,  $R^{b3}$  y  $R^{c3}$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , heterocicloalquil  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , hetarilo o hetaril-alquilo  $C_1-C_4$ , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , o los dos radicales  $R^{a2}$  y  $R^{a3}$ , o  $R^{b2}$  y  $R^{b3}$  o  $R^{c2}$  y  $R^{c3}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo de nitrógeno opcionalmente sustituido, de 3 a 7 miembros que puede tener

opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros del anillo,

$R^{a4}$ ,  $R^{b4}$  y  $R^{c4}$  son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetarilo o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , y

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

$R^{a6}$ ,  $R^{b6}$  y  $R^{c6}$  son independientemente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH<sub>2</sub>-arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CO-(hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), COO-(hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), SO<sub>2</sub>-arilo, SO<sub>2</sub>-hetarilo, SO<sub>2</sub>-(aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o SO<sub>2</sub>-(hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , y

$R^{a7}$ ,  $R^{b7}$  y  $R^{c7}$  son independientemente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1a}$ , o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetarilo o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{1d}$ , o los dos radicales  $R^{a6}$  y  $R^{a7}$ , o  $R^{b6}$  y  $R^{b7}$  o  $R^{c6}$  y  $R^{c7}$  forman junto con el átomo de N un heterociclo de nitrógeno opcionalmente sustituido, de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N y S como miembros del anillo,

o dos radicales  $R^{1b}$  o dos radicales  $R^{1c}$  enlazados a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están enlazados un heterociclo opcionalmente sustituido o un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo;

$R^{1d}$  se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO<sub>2</sub>, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CHO, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NHCHO, NH-C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^2$  es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde un grupo CH<sub>2</sub> en el resto cicloalquilo los dos últimos radicales mencionados pueden estar reemplazados por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{2b}$ ; arilo, O-arilo, O-CH<sub>2</sub>-arilo, hetarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hetaril-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenilo, donde arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados puede estar sin sustituir o portar 1, 2, 3 o 4 radicales  $R^{2c}$  idénticos o diferentes; donde

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

$R^3$  es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, donde alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 7 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{3a}$ , arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hetarilo o hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^{3d}$ ,

donde  $R^{3a}$  tiene uno de los significados indicados para  $R^{1a}$ , y  $R^{3d}$  tiene uno de los significados indicados para  $R^{1d}$ ;  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>F, COOH, OCH<sub>2</sub>COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NRR<sup>1</sup>, donde

R y R' se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los profármacos son compuestos de la fórmula I, donde n, m,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente y donde el átomo de oxígeno del grupo ceto en posición  $\alpha$  con respecto al resto amida está reemplazado por un grupo O-Alq-O, S-Alq-O o S-Alq-S, donde Alq es alcanodilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, que puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno o el grupo ceto en posición  $\alpha$  con respecto al resto amida está reemplazado por un grupo C=NR<sup>6</sup>, donde  $R^6$  se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

2. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde m es 0 o 1 y, cuando m = 1, R<sup>5</sup> se selecciona entre F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
3. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde n es 0 o 1 y, cuando n = 1, R<sup>4</sup> se selecciona entre F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
4. El compuesto carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, heterocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
5. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 4, donde R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, propenilo, but-2-enilo, but-3-enilo, propinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropil-metilo y 2-(morfolin-4-il)etilo.
6. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 4, donde R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, arilo y aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
7. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 6, donde R<sup>3</sup> se selecciona entre metilo, etilo, propenilo, but-2-enilo, but-3-enilo, propinilo, ciclopropanilo, ciclopropanil-metilo, fenilo y bencilo.
8. El compuesto carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que pueden estar parcial o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>1a</sup>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-metilo, donde el resto cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R<sup>1b</sup>, bencilo y hetaril-metilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden estar sin sustituir o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R<sup>1c</sup> idénticos o diferentes.
9. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 8, donde R<sup>1</sup> es bencilo, que puede estar sin sustituir o portar 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
10. El compuesto carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>2</sup> se selecciona entre arilo, hetarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y hetaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde arilo y hetarilo en los últimos 5 radicales mencionados puede estar sin sustituir o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R<sup>2c</sup> idénticos o diferentes.
11. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 10, donde R<sup>2</sup> es fenilo, que puede estar sin sustituir o portar 1 o 2 radicales R<sup>2c</sup> idénticos o diferentes.
12. El compuesto carboxamida de acuerdo con la reivindicación 10, donde R<sup>2</sup> es fenilo, que puede estar sin sustituir o portar 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>6b</sup>R<sup>6c</sup> con p = 0, 1 o 2, donde R<sup>6b</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>6c</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o los dos radicales R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> forman junto con el átomo de N un heterociclo de nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros, que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional diferente o idéntico del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo de nitrógeno está sin sustituir o porta 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
13. El compuesto carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la configuración S en el átomo de carbono que porta el grupo R<sup>1</sup>.
14. Un compuesto carboxamida que se selecciona entre el grupo que consiste en  
 2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridin-3-carboxamida,  
 (2R)-2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridin-3-carboxamida,  
 (2S)-2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]piridin-3-carboxamida,  
 N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,  
 (2R)-2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,  
 (2S)-2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,  
 N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,  
 (2R)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,  
 (2S)-N-[4-(Metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,  
 N-(1-(4-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2R)-N-(1-(4-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
 (2S)-N-(1-(4-Fluorofenil)-4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,



- 1-Bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2R)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2S)-1-bencil-N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2R)-1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2S)-1-bencil-N-(4-(isopropoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2S)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilmetoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2R)-1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2S)-1-(2-fluorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 (2S)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,  
 los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los profármacos son compuestos donde el átomo de oxígeno del grupo ceto en posición  $\alpha$  con respecto al resto amida está reemplazado por con un grupo O-Alq-O, S-Alq-O o S-Alq-S, donde Alq es alcanodiilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno o el grupo ceto en posición  $\alpha$  con respecto a resto amida está reemplazado por un grupo C=NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida, los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es N-(4-(etoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es N-[3,4-dioxo-1-fenil-4-(propoxiamino)-2-butanil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es N-{4-[(ciclopropilmetoxi)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butanil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.
20. El compuesto carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en terapia.
21. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo.
22. El compuesto carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de un trastorno, una deficiencia o una afección que se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos o deficiencias neurodegenerativas, trastorno neurodegenerativo que sucede como resultado de un déficit de suministro crónico al cerebro, de una isquemia o de un traumatismo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y daño concomitante al sistema nervioso central, epilepsia, dolor, daños en el corazón después de una isquemia cardiaca, daños en la musculatura esquelética, distrofias musculares, daños resultantes de la proliferación de células de la musculatura lisa, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas oftalmológicas, restenosis de los vasos sanguíneos después de angioplastia, daños en el riñón, enfermedades renales crónicas, trastorno o deficiencia asociada con un nivel elevado de interleucina-I, TNF o A $\beta$ , seleccionado entre reumatismo y artritis reumatoide, trastorno o deficiencia asociada con una infección por protozoos, tales como malaria o toxoplasmosis, para el tratamiento de pacientes con VIH y para quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos.