

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 839**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13762619 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2885304**

54 Título: **Pirrolopyrazolas como bloqueadores de canales de calcio de tipo N**

30 Prioridad:

**16.08.2012 US 201261683780 P**

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

**04.04.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**WINTERS, MICHAEL P. y  
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 607 839 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).

**Pirrolopyrazolas como bloqueadores de canales de calcio de tipo N****Descripción**

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **[0001]** Los iones de calcio juegan un papel fundamental en la fisiología y la bioquímica de los organismos y de las células. La entrada de calcio en las células a través de canales iónicos media una variedad de respuestas celulares y fisiológicas, incluyendo la expresión génica, la transducción de señales, la liberación de neurotransmisores, la

15 contracción muscular y la secreción hormonal. Los canales de iones se clasifican por gating, o lo que abre y cierra el canal al flujo de iones. Los canales iónicos de voltaje abierto se abren o cierran dependiendo del gradiente de voltaje a través de la membrana plasmática, mientras que los canales iónicos ligados por el ligando se abren o cierran dependiendo de la unión de ligandos al canal. La clasificación de canales de calcio con voltaje cerrado los divide en tres grupos: (i) canales activados por alta tensión, que incluyen canales de tipo L, N, P y Q; (ii) canales de tipo R

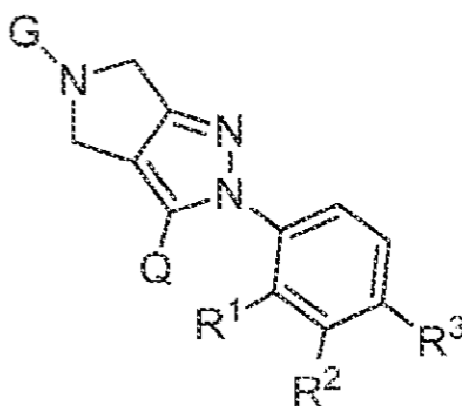
20 **[0002]** El canal de calcio de tipo N se distribuye principalmente en las neuronas centrales y periféricas, que se localiza principalmente en los terminales nerviosos presinápticos. Este canal regula el flujo de calcio requerido para la liberación evocada por la despolarización de los neurotransmisores de las terminaciones sinápticas. La transmisión de señales de dolor desde la periferia al sistema nervioso central (SNC) está mediada, entre otros, por canales de calcio de tipo N situados en la médula espinal. La inhibición del canal de calcio de tipo N en el cuerno dorsal superficial conduce a una disminución de la excitabilidad de la membrana y la liberación del neurotransmisor, dando lugar al alivio del dolor. Además, los ratones knock-out que carecen del canal de calcio de tipo N presentan comportamientos nociceptivos reducidos en modelos animales de dolor.

25 **[0003]** Se ha demostrado que canales de calcio de tipo N median en el desarrollo y mantenimiento de los procesos de sensibilización neuronal asociada con el dolor neuropático y por lo tanto proporcionar objetivos atractivos para el desarrollo de fármacos analgésicos. Tres moduladores de los canales de calcio de tipo N son actualmente aprobados para el tratamiento del dolor:  $\omega$ -conotoxina MVIIA (ziconotida), comercializado como Prialt®, potente y selectivamente bloquea el canal de calcio de tipo N y está indicado para el tratamiento del dolor crónico severo; gabapentina, comercializada como Neurontin®, y pregabalina, comercializada como Lyrica®, se unen con alta afinidad a la subunidad 2 del canal de calcio de tipo N y están indicados para el tratamiento de la fibromialgia, el dolor del nervio diabético y/o dolor de neuralgia post-herpético.

30 **[0004]** Es un objeto de la presente invención proporcionar bloqueadores de canales de calcio de tipo N. Es también un objeto de la invención proporcionar un método para tratar, mejorar o prevenir el dolor mediante la administración de un compuesto de Fórmula (I). Y es un objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), útil para tratar, aliviar o prevenir el dolor.

## 40 RESUMEN DE LA INVENCION

45 **[0005]** La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I)



65 **Formula (I)**

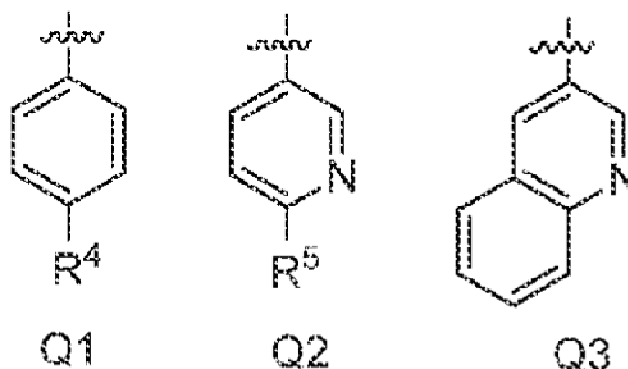
donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino, trifluorometoxi, flúor, y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno; o, R<sup>2</sup> se puede tomar con R<sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos para formar 2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, o fluoro;

Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, y Q3;



donde

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, fluoro, y cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, cloro, y di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino;

G se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-cloroquinolina-6-ilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo (C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo(2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-(dioxidotetrahidrotiofeno-3-ilo)snlfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilsulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo donde R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarboniloamino(C<sub>2-4</sub>)alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilaminometilo-carbonilo, trifluoromethylsulfonylaminomethylcarbonyl, trifluorometoxicarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, piridinilcarbonilo, furanilcarbonilo, y 5-metilisoxazol-3-ilcarbonilo;

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0006]** La presente invención también proporciona, *entre otras cosas*, una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o consiste esencialmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de Fórmula (I), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0007]** También se proporcionan procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprende, consiste en, y/o consistente esencialmente en mezclar un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o una sal farmacéuticamente aceptable diluyente.

**[0008]** La presente invención proporciona además, *entre otras cosas*, métodos para tratar o mejorar un trastorno modulado por canal de calcio de tipo N en un sujeto, incluyendo un ser humano u otro mamífero en el que la enfermedad, síndrome o condición se ve afectado por la modulación del canal de calcio de tipo N, tal como el dolor y las enfermedades que conducen a dicho dolor, utilizando un compuesto de fórmula (I).

**[0009]** La presente invención también proporciona, *entre otras cosas*, métodos para producir los presentes compuestos y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5

**[0010]** Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a la situación en la que, cuando más de un sustituyente es posible, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

10

**[0011]** El término "alquilo", utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo C<sub>1-8</sub>) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto de alquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente que contiene alquilo más grande. En grupos sustituyentes con múltiples grupos de alquilo, tales como (C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>amino, los grupos C<sub>1-6</sub>alquilo del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

15

**[0012]** El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

20

**[0013]** El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o parcialmente saturados, monocíclicos o policíclicos de 3 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de tales anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

25

**[0014]** El término "arilo" se refiere a un monocíclico insaturado, aromático o bicíclico de 6 a 10 miembros de carbono. Ejemplos de anillos arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

**[0015]** El término halógeno o halo se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0016]** El término "oxo" se refiere al grupo (= O).

30

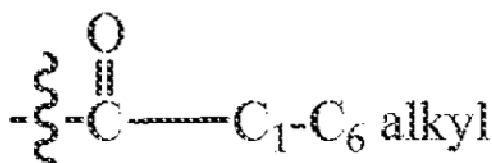
**[0017]** Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces prefijas aparecen en un nombre de un sustituyente (*p.ej.*, arilalquilo, alquilamino) el nombre debe ser interpretado para incluir aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto de alquilo, Un resto de arilo o en la porción de alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como su raíz de prefijo para sustituyentes de alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo dado especificado. C<sub>1-6</sub>alquilo incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, etc.).

35

40

**[0018]** En general, bajo las reglas de la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un "C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilcarbonilo" sustituyente se refiere a un grupo de la fórmula:

45



50

**[0019]** El término "R" en un estereocentro designa que el estereocentro es puramente de la configuración *R* según se define en la técnica; asimismo, el término "S" significa que el estereocentro es puramente de la configuración *S*. Como se usa en este documento, los términos "\*R" o "\*S" en un estereocentro se usan para designar que el estereocentro sea de una configuración pura pero desconocida. En la presente memoria, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. Del mismo modo, los términos "\*\*RS" o "\*\*SR" se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de configuraciones *R* y *S* y es de configuración desconocida en relación a otro estereocentro dentro de la molécula.

55

60

**[0020]** Los compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin denominación de enlaces de estereo son una mezcla de 2 enantiómeros. Los compuestos que contienen 2 estereocentros ambos dibujados sin designaciones de enlaces de estereo son una mezcla de 4 diastereómeros. Los compuestos con 2 estereocentros marcados "RS" y dibujados con designaciones de enlaces estereo son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa como se ha dibujado. Los compuestos con 2 estereocentros marcados "\*\*RS" y dibujados con designaciones de enlaces de estereo son una mezcla de dos componentes con una estereoquímica relativa desconocida. Estereocentro sin etiqueta dibujada sin designaciones de enlace son una mezcla estereo de las configuraciones *R* y

65

S. Para estereocentros sin etiqueta dibujados con designaciones de enlace de estereo, la estereoquímica absoluta es como se representa.

**[0021]** A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente también mediante técnicas conocidas en la técnica como los métodos aquí expuestos.

**[0022]** El término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

**[0023]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que incluye un compuesto de la presente invención, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, un veterinario, un médico u otro clínico, que incluye el alivio o el alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, condición o trastorno que se está tratando.

**[0024]** El término "composición" se refiere a un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

**[0025]** El término "bloqueador de canal de calcio de tipo N" pretende abarcar un compuesto que interactúa con el canal de calcio de tipo N para reducir sustancialmente o eliminar su actividad funcional, disminuyendo de ese modo el flujo de iones de calcio a través del canal y el aumento de las concentraciones intracelulares de calcio.

**[0026]** El término "calcio de tipo N modulado por canal" se utiliza para referirse a la condición de ser afectado por la modulación del canal de calcio de tipo N, incluyendo la condición de ser afectado por la inhibición de canal de calcio de tipo N, como, por ejemplo, el dolor, las enfermedades que conducen a tal dolor y tratamientos que conducen a la reducción de dicho dolor.

**[0027]** Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "efecto" o "afectados" (cuando se refiere a una enfermedad, síndrome, condición o trastorno que se ve afectado por la inhibición de los canales de calcio de tipo N) incluirá una reducción de la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, condición o trastorno y/o incluyen la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, condición, síndrome o trastorno.

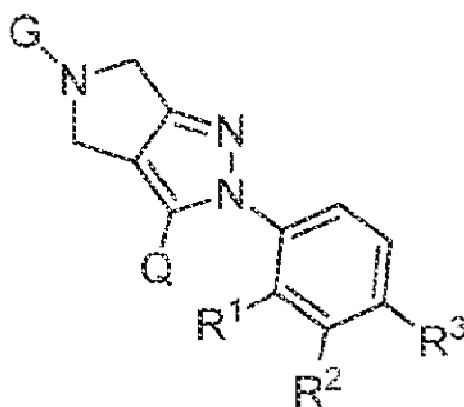
**[0028]** Los compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una condición o un trastorno que se ve afectada por la inhibición de los canales de calcio de tipo N. Tales métodos comprenden, consisten y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano que necesita tal tratamiento, mejora y/o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar, aliviar y/o prevenir el dolor, así como enfermedades, síndromes, afecciones o trastornos que causan tal dolor. Más particularmente, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar, aliviar y/o prevenir dolor agudo, dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, que comprende la administración a un sujeto necesitado de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), tal como se define aquí.

**[0029]** El dolor agudo, como se usa aquí, se refiere al dolor que aparece de manera rápida, puede ser de mayor o menor gravedad, pero es autolimitado y de duración relativamente corto. Ejemplos de dolor agudo incluyen, pero no se limitan a, dolor postoperatorio, dolor postquirúrgico, dolor de muelas, quemaduras, quemaduras solares, mordeduras y picaduras de insectos/animales, dolor de cabeza y/o cualquier dolor asociado con trauma o lesión aguda.

**[0030]** El dolor inflamatorio se refiere al dolor que surge de una enfermedad inflamatoria, enfermedad, síndrome o trastorno, incluyendo pero no limitado a la enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor visceral, migraña, dolor postoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor en el pecho, dolor en el trabajo de parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, picadura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica o hiperactiva, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome doloroso post-mastectomía, dolor menstrual, endometriosis, trauma, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o arachnoiditis.

**[0031]** Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir el dolor neuropático. El dolor neuropático se refiere a una enfermedad, síndrome, afección y/o trastorno que afecta al sistema nervioso periférico o central, incluyendo dolor de cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de la columna vertebral y del nervio periférico, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (TBI), dolor inducido por quimioterapia, dolor crónico, dolor radicular, dolor por VIH, traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas con lesión espinal del cordón umbilical, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica (SLA), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de tocón, dolor de miembro fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome de Guillain-Barre, síndrome de boca ardiente, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia post-herpética, causalgia, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbitaria, neuralgia del trigémino, vulvodinia o nevralgia vidiana.

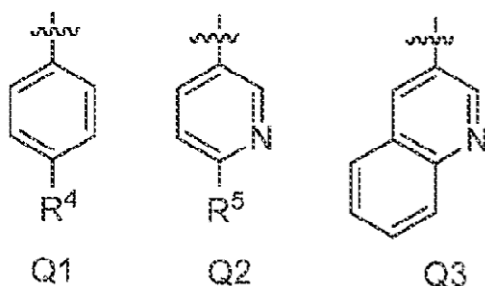
**[0032]** Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

donde

- a)  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alcoxi 2,2-difluoroetoxi, di( $C_{1-4}$ alquilo)amino, y trifluorometoxi;
- b)  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, difluoroetoxi, dimetilamino, y trifluorometoxi;
- c)  $R^3$  es hidrógeno, metilo, cloro, o fluoro;
- d) Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2 y Q3;



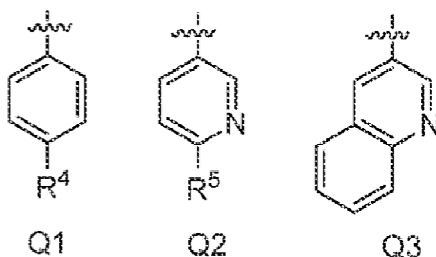
donde

R<sup>4</sup> es cloro;

5 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro;

e) Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2 y Q3;

10



15

20

donde

R es cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro;

25

f) G se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidona-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, piridinilcarbonilo, y furanilcarbonilo;

35

g) G se selecciona del grupo que consiste en metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, 4-C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino-sulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilsulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, y piridinilcarbonilo;

45

h) G se selecciona del grupo que consiste en 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo donde R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilsulfonilmorfolina-4-ilsulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilsulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, y C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo;

50

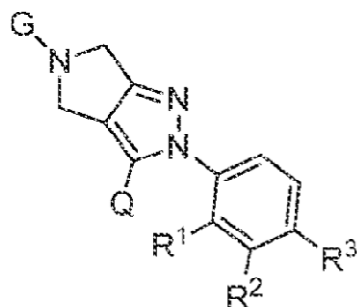
55 Y cualquier combinación de las realizaciones a) a h) anteriores, con la condición de que se entienda que las combinaciones en las cuales se combinarían diferentes realizaciones del mismo sustituyente estén excluidas; Y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0033]** Una realización de la presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I)

60

5

10



15

Formula (I)

donde

20

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di( $C_{1-4}$ alquilo)amino, trifluorometoxi, flúor, y trifluorometilo;

25

$R^2$  es hidrógeno; o,  $R^2$  se puede tomar con  $R^1$  y el anillo de fenilo al que  $R^1$  y  $R^2$  están unidos para formar 2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

30

$R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, o fluoro;

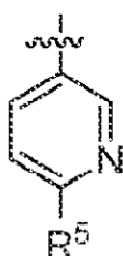
Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, y Q3;

35

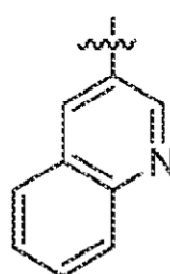
40



Q1



Q2



Q3

45

donde

50

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en cloro;

$R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $C_{1-4}$ alcoxi y cloro;

55

G se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo,  $C_{6-10}$ arilo( $C_{1-4}$ )alquilsulfonilo,  $C_{6-10}$ ariloxi( $C_{1-4}$ )alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo,  $C_{1-4}$ alcoxi( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alquilsulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidona-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilo,

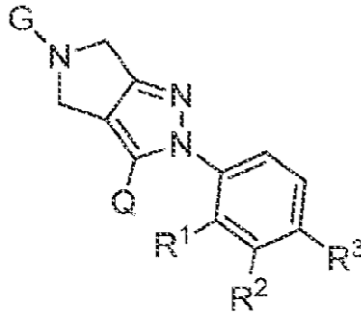
60

di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-( $R^6$ )-piperidina-1-ilo-sulfonilo en el que  $R^6$  es  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo o  $C_{1-4}$ alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilamino ( $C_{2-4}$ )alquilo-carbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilaminometilo-carbonilo,  $C_{1-4}$ alquilsulfonilaminometilo-carbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminocarbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo, piridinilcarbonilo, y furanilcarbonilo;



y enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0034]** Una realización de la presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

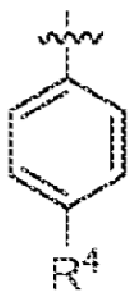
donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino, trifluorometoxi, fluoro, y trifluorometilo;

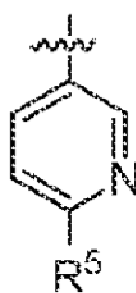
R<sup>2</sup> es hidrógeno; o, R<sup>2</sup> se puede tomar con R<sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos para formar 2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, o fluoro;

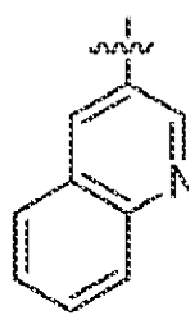
Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, y Q3;



Q1



Q2



Q3

donde

R<sup>4</sup> es cloro;

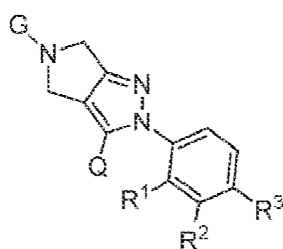
R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro;

G se selecciona del grupo que consiste en metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5- dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, 4- C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino(C<sub>1-</sub>

4)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilsulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilo-morfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilaminometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, y piridinilcarbonilo;

y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0035]** Una realización de la presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

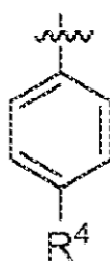
donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, difluoroetoxi, dimetilamino, y trifluorometoxi;

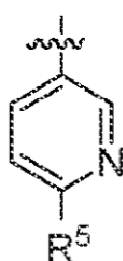
R<sup>2</sup> es hidrógeno; o, R<sup>2</sup> se puede tomar con R<sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos para formar 2,3-dihydrobenzofurano 7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, cloro, o fluoro;

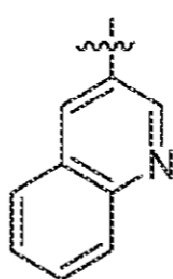
Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, y Q3;



Q1



Q2



Q3

donde

R<sup>4</sup> es cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro;

G se selecciona del grupo que consiste en 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-</sub>

4alquilo)ammosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo donde R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilsulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino(C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, y C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo;

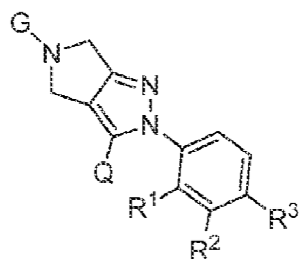
5 y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0036]** Una realización de la presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I)

10

15

20



Formula (I)

25

donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, difluoroetoxi, dimetilamino, y trifluorometoxi;

30

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, cloro, o fluoro;

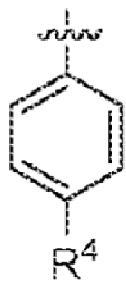
35

Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, y Q3;

40

45

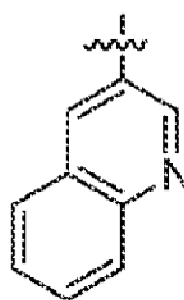
50



Q1



Q2



Q3

donde

55

R<sup>4</sup> es cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro;

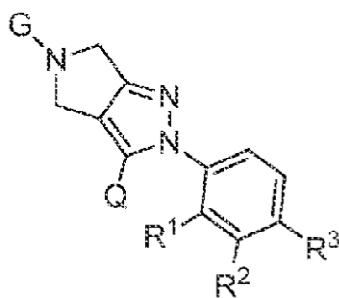
60

G se selecciona del grupo que consiste en 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi (C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 1,1-dioxo-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo donde R<sup>6</sup>

es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, y C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo;

Y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0037] Otras formas de realización de la presente invención se refieren a un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

Seleccionado del grupo que consiste en

- Cpd 1**, terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-5 (4H) -carboxilato;  
**Cpd 2**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 3**, 3,3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5 -[(trifluorometilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 4**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(piridina-3-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 5**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(piridina-4-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 6**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(trifluoroacetil) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 7**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(piridina-2-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 8**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(furano-2-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Comp 9**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-[(5-metilisoxazol-3-ilo) carbonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 10**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(metoxiacetilo)-2,4,5, 6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 11**, terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5(4H)-ilo]-2-oxoetilo} carbamato;  
**Cpd 12**, N-{2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H) ilo]-2-oxoetilo} metanosulfonamida;  
**Cpd 13**, N-{2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)ilo]-2-oxoetilo}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;  
**Cpd 14**, terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometilo)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5(4H)-carboxilato;  
**Cpd 15**, 3-(4-clorofenilo)-5-(metilsulfonilo)-2-[2-(trifluorometilo)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c]pirazol;  
**Cpd 16**, 3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletil)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometilo)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol ;  
**Cpd 17**, 3-(4-clorofenilo)-5-[(4-metilfenilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometilo)fenilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c ] pirazol;  
**Cpd 18**, terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometilo)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5(4H)-ilo]-2-oxoetilo} carbamato;  
**Cpd 19**, terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5(4H)-carboxilato;  
**Cpd 20**, 3-(4-clorofenilo)-5-(metilsulfonilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 21**, 3-(4-clorofenilo)-5-(trifluoroacetil)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;  
**Cpd 22**, terc-butilo{2-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6 dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]-2-oxoetilo} carbamato;  
**Cpd 23**, 3-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]benzonitrilo;  
**Cpd 24**, Metilo 4-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol 1-5(4H)-ilo] benzoato;  
**Cpd 25**, 4-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] benzonitrilo;  
**Cpd 26**, 4-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] -N-( 2-morfolina-4-ilo-etilo) bencenosulfonamida;  
**Cpd 27**, 2-cloro-6-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5(4H)ilo] quinolina;  
**Cpd 28**, terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-carboxilato;  
**Cpd 29**, terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]-2-oxoetilo}

carbamato;

- Cpd 30**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 31**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 32**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclopropilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 33**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-sulfonamida;
- Cpd 34**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H) -carboxamida;
- Cpd 35**, 3-(4-clorofenilo)-5-[(metiletilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 36**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 37**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 38**, 2-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo etilo)-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona;
- Cpd 39**, 5-(bencilsulfonilo)-3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 40**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclopentilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 41**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metilbutilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 42**, 1-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo) pirrolidina-2,5-diona;
- Cpd 43**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(2-fenoxietilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 44**, N-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo) metanosulfonamida;
- Cpd 45**, N-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo) propano-2-sulfonamida;
- Cpd 46**, N'-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo)-N,N-dimetilsulfamida;
- Cpd 47**, Metilo 3-[[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] propanoato de metilo;
- Cpd 48**, 3-(4-clorofenilo)-5-[(1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 49**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 50**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 51**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclopentilsulfonilo)-2-(2-etoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 52**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(2-etoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 53**, 5-(bencilsulfonilo)-3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Comp 54**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-sulfonamida;
- Cpd 55**, 5-(azepan-1-ilsulfonilo)-3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 56**, 3-(4-clorofenilo)-N,N-dietilo-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-sulfonamida;
- Cpd 57**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 58**, Metilo 1-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] piperidina-4-carboxilato de metilo;
- Cpd 59**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(morfolina-4-ilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 60**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(pirrolidina-1-ilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 61**, 3-(4-clorofenilo)-5-[[2S, 6S]-2,6-dimetilmorfolina-4-ilo] sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo)-2,4,5,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c] pirazol;
- Cpd 62**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(piperidina-1-ilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 63**, 3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2-[2-(1-metilo-etoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol 5 (4H) sulfonamida ;
- Cpd 64**, 2-(4-cloro-2-metoxifenilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 65**, 2-(4-cloro-2-metoxifenilo)-3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol 5 (4H) sulfonamida;
- Cpd 66**, 3-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 67**, 3-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 68**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 69**, 3-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol 5 (4H) sulfonamida;
- Cpd 70**, 3-(4-clorofenilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 71**, 3-(4-clorofenilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 72**, 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 73**, 3-(4-clorofenilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] pirrolo tetrahidro-2,4,5,6 [3,4-c] pirazol;
- Cpd 74**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 75**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- Cpd 76**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-[(1-metilbutilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;

pirazol;

**Cpd 77**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidro-pirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 78**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

5 **Cpd 79**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 80**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] tetrahidropirrol-2,4,5,6 [3,4-c] pirazol;

**Cpd 81**, 2-(1,3-benzodioxol-4-ilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

10 **Cpd 82**, 2-(1,3-benzodioxol-4-ilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(2-metilpropilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 83**, 2-(1,3-benzodioxol-4-ilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 84**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-7-ilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

15 **Cpd 85**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-7-ilo)-5-[(2-metilpropilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 86**, 3-(4-clorofenilo)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-7-ilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo]-2,4,5, 6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol

20 **Cpd 87**, 3-(4-clorofenilo)-5-[(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo)-2, 4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 88**, 2-[3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 5,6-dihidropirrol [3,4-c] pirazol-2 (4H)-ilo]-N,N-dimetil-anilina;

**Cpd 89**, 2-[3-(4-clorofenilo)-5-(etilsulfonilo)-5,6-dihidropirrol [3,4-c] pirazol-2 (4H)-ilo]-N,N-dimetilanilina;

25 **Cpd 90**, 3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrol [3,4-c] pirazol-5(4H)-sulfonamida;

**Cpd 91**, 2-(2-terc-butoxifenilo)-3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrol [3,4-c] pirazol-5 (4H)-sulfonamida;

**Cpd 92**, 3-(6-cloropiridin-3-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 93**, 3-[2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol-3-ilo] quinolina;

30 **Cpd 94**, 2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo]-3-(6-metilpiridin-3-ilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

**Cpd 95**, 3-(4-clorofenilo)-2-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrol [3,4-c] pirazol 5 (4H) sulfonamida;

**Cpd 96**, 2-(2-metoxifenilo)-3-[6-(1-metilo-etoxi) piridina-3-ilo]-5-[(1-metiletilo)sulfonilo]-2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

35 **Cpd 97**, 2-(2-metoxifenilo)-3-(6-metoxipiridin-3-ilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrol [3,4-c] pirazol;

y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 **[0038]** Para uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de Fórmula (I) llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, tales como sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, benenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, sal de nitrato, N-metilglucamina de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato, trietioduro y valerato.

60 **[0039]** Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos que incluyen ácido acético, 2,2-ácido dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, L-ácido aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, 4-ácido acetamidobenzoico, (+)-ácido canfórico, ácido canforsulfónico, (+) -(1S)-canfor-10-ácido sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, D-ácido glucónico, D-ácido glucurónico, L-ácido glutámico,  $\alpha$  ácido oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, (+)-L-ácido láctico, ( $\pm$ )-DL-ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, (-)-L-ácido málico, ácido masónico, ( $\pm$ )-DL-ácido mandélico, ácido metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido

oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, L-ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, (+)-L-ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietilo) morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo) pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc,

**[0040]** Se mencionan también profármacos de los compuestos de Fórmula (I). En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento o prevención, el término "administrar" abarca el tratamiento o prevención de las enfermedades diferentes, condiciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración a un paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

**[0041]** Cuando los compuestos de acuerdo con realizaciones de esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales están destinadas a ser incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a ser abarcados dentro del alcance de esta invención. El experto en la técnica entenderá que el término como se usa aquí, incluye los compuestos solvatados de Fórmula (I).

**[0042]** Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como ácido di-p-toluoil-d-tartárico y -(-)/o (+)-ácido di-p-toluoil-1-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

**[0043]** Una realización de la presente invención se refiere a una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, consiste en, y/o que consiste esencialmente en (+)-enantiómero de un compuesto de Fórmula (I) en la que dicha composición está sustancialmente libre de (-)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2% e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 1% de (-)-isómero calculado como.

$$\%(+) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa}(+) - \text{enantiómero})}{(\text{masa}(+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa}(-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

**[0044]** Otra realización de la presente invención es una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, consiste en, y que consiste esencialmente en el (-)-enantiómero de un compuesto de Fórmula (I) en el que dicha composición es sustancialmente libre del (+)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre de significa menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2% e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 1% del (+)-isómero calculado como

$$\%(+) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa}(+) - \text{enantiómero})}{(\text{masa}(+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa}(-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

**[0045]** Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición, JFW McOmie, Plenum Press, 1973; TW

Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; y TW Green & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

5 **[0046]** A pesar de que los compuestos de formas de realización de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía pretendida de administración y farmacéutica estándar o de la práctica veterinaria. Por lo tanto, las realizaciones particulares de la  
10 presente invención se dirigen a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 **[0047]** A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de formas de realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) se pueden mezclar con cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizante(s), y combinaciones de los mismos. Las formas sólidas de dosificación oral, tales como comprimidos o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención se pueden administrar en al menos una forma de dosificación a la vez, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida. Formas orales adicionales  
20 en las que se pueden administrar los presentes compuestos de la invención incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada uno que contiene opcionalmente agentes saborizantes y agentes colorantes.

25 **[0048]** Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de un supositorio o pesario o pueden ser aplicados tópicamente en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que comprende, consiste en, y/o que consiste esencialmente de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar, a una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de la crema, en un ungüento que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en una cera blanca o base de parafina blanda blanca junto con cualesquiera estabilizantes y conservantes que puedan ser necesarios. Un medio  
30 alternativo de administración incluye la administración transdérmica mediante el uso de un parche cutáneo o transdérmico.

35 **[0049]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención solo) también se puede inyectar parenteralmente, por ejemplo por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o por vía intratecal. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un vehículo adecuado, un excipiente adecuado, y un diluyente adecuado.

40 **[0050]** Para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales y monosacáridos para hacer la solución isotónica con la sangre.

**[0051]** Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de comprimidos o pastillas, que pueden formularse de una manera convencional.

45 **[0052]** A modo de ejemplo adicional, composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) como ingrediente activo se pueden preparar mezclando el compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable, y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El vehículo, excipiente y diluyente puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Así, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los  
50 vehículos adecuados, excipientes y diluyentes incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos adecuados, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias, tales como, azúcares, o ser entéricamente recubiertos fin de modular el sitio principal de absorción y la desintegración. Para la administración parenteral, el portador, excipiente y diluyente por lo general incluyen agua estéril, y otros ingredientes se pueden añadir para aumentar la solubilidad y la preservación de la composición. Suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos adecuados, tales como solubilizantes y  
60 conservantes.

**[0053]** Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad particular o variar en el mismo, en particular desde alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, o cualquier cantidad particular o rango en el mismo; o, más particularmente, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o la gama de la misma, de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a  
65



aproximadamente 4 veces por día para una (70 kg) humano promedio; aunque, es evidente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) variará a la vez que las enfermedades, síndromes, condiciones y trastornos que se traten.

5 **[0054]** Para la administración oral, una composición farmacéutica se proporciona preferiblemente en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 0,01, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de fórmula (I).

10 **[0055]** Ventajosamente, un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y cuatro veces al día.

15 **[0056]** Las dosificaciones óptimas de un compuesto de Fórmula (I) a administrar pueden ser determinadas fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, condición o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo sujetos de género, edad, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar la dosis para lograr un nivel terapéutico apropiado y el efecto terapéutico deseado. Las dosis anteriores son por lo tanto a modo de ejemplo del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se merecen intervalos de dosificación mayores o menores, y están dentro del alcance de esta invención.

20 **[0057]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y regímenes de dosificación o mediante aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el uso de un compuesto de Fórmula (I) para un sujeto en necesidad del mismo.

25 **[0058]** Como bloqueadores de canales de calcio de tipo N, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una condición o un trastorno en un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano en el que la enfermedad, el síndrome de Down, la condición o el trastorno se ve afectada por la modulación del canal de calcio tipo N. Tales métodos comprenden, consisten en y/o constan esencialmente en administrar a un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero, y un ser humano en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de la fórmula (I) . En particular, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar el dolor, como dolor inflamatorio o dolor neuropático, o enfermedades, síndromes, trastornos o condiciones tales que causan dolor.

#### MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

35 **[0059]** Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación e ilustrados en los esquemas y ejemplos que siguen. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y condiciones descritas en los esquemas. Los diversos materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos bien dentro de la experiencia de las personas versadas en la técnica. Las variables son como se definen en el presente documento.

40 **[0060]** Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son los siguientes:

45	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético glacial
	ac.	acuoso
	Bn o Bzl	bencilo
50	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	conc.	concentrado
	DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
	DCC	N, N' dicitclohexil-carbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
55	DCM	diclorometano
	DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA o DIEA	diisopropil-etilo amina
	DMF	N, N -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
60	EA	acetato de etilo
	EDCI	1-etilo-3-( 3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	EGTA	etilenglicol ácido tetraacético
	ESI	ionización por electrospray
	EtOAc o EA	acetato de etilo
65	EtOH	etanol
	h o hr (s)	hora o horas

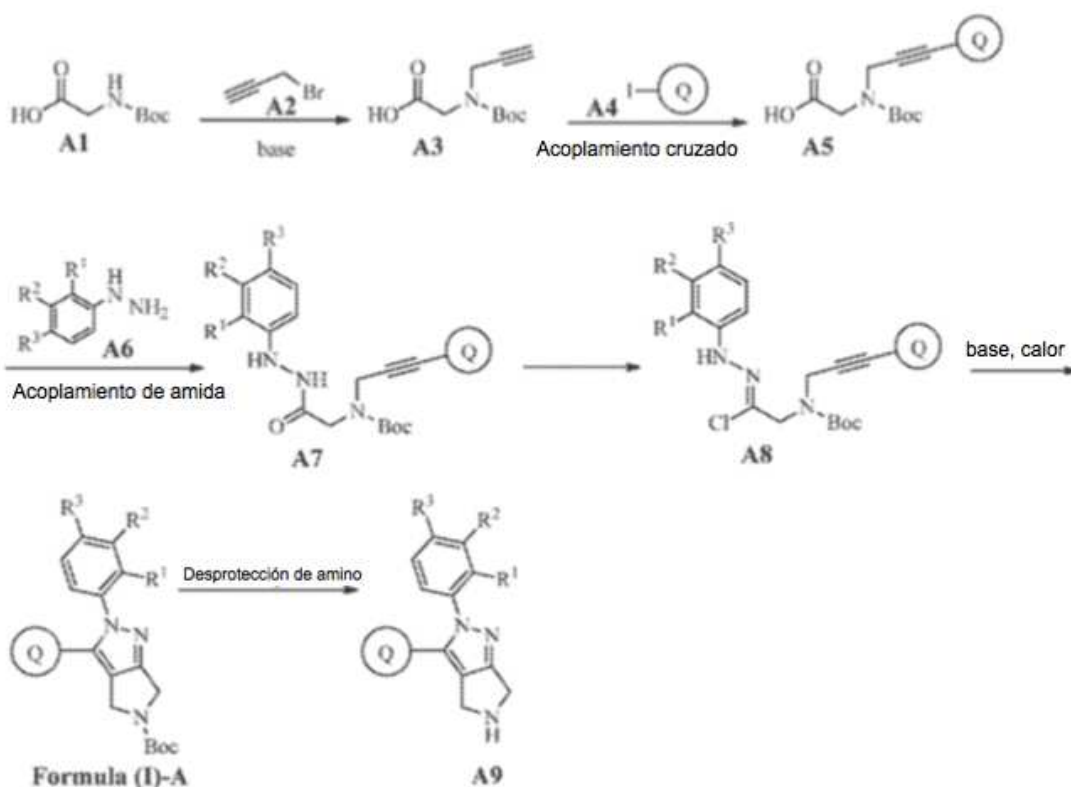
HEK	riñón embrionario humano
HEPES	(4-(2-hidroxietilo)-1-piperazineethane ácido sulfónico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LAH	hidruro de aluminio de litio
5 LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA	<i>meta</i> -ácido cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
MHz	megahercios
10 Min	minuto o minutos
SRA	espectrometría de masas
Sra	metanosulfonilo
NMM	N-metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
15 PCC	clorocromato de piridinio
RP	fase inversa
RT	temperatura ambiente
R <sup>1</sup>	tiempo de retención
Sec	segundo o segundos
20 TBDMS	t-butildimetilsililo
TEA o Et <sub>3</sub> N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
25 TLC	cromatografía en capa fina
TMS	tetrametilsilano

[0061] El Esquema A ilustra una ruta para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-A y el intermedio A9, en el que Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento, y G es un grupo t-butoxicarbonilo.

30

**Esquema A**

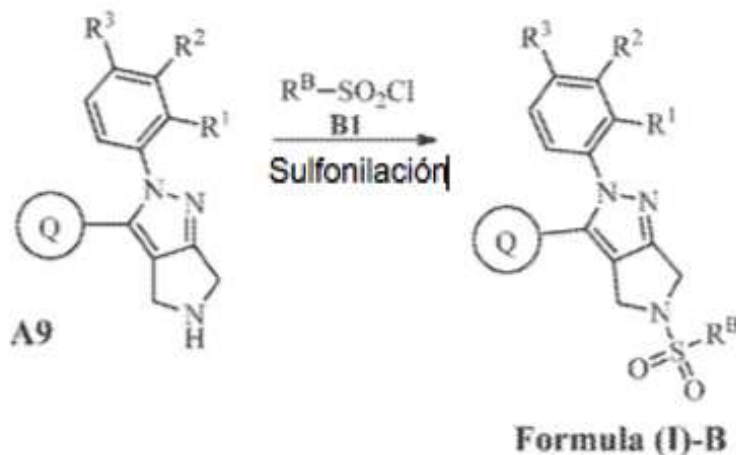
EI



Compuesto **A1** es o bien comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos en la literatura científica. El compuesto **A1** puede alquilarse con bromuro de propargilo en presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio, para proporcionar el Compuesto **A3**, Compuesto **A3** puede ser transversalmente acoplado con un arilo o heteroarilo yoduro de fórmula **A4** (en la que Q es como se define en el presente documento) en presencia de un catalizador de paladio, los ligandos apropiados, reactivos de acoplamiento adecuados, tales como yoduro de cobre, y en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula **A5**. El compuesto de fórmula **A5** se puede acoplar con una hidrazina sustituida de fórmula A6, en presencia de un reactivos de acoplamiento de tipo amida apropiados, tales como EDC y HOBt, o con DCC, para proporcionar un compuesto de fórmula **A7**. El tratamiento de un compuesto de fórmula **A7** con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, o con  $\text{POCl}_3$  proporciona un compuesto de fórmula **A8**, el cual, por calentamiento a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina, proporciona un compuesto de fórmula **-A (I)**. El grupo de funciones Boc de un compuesto de fórmula **-A (I)** se puede eliminar por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico para dar un compuesto intermedio de fórmula **A9**.

**[0062]** El Esquema B ilustra una ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) -B, en la que Q,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y G es un grupo sulfonilo, en el que  $R^B$  es una sustituyente como se define por la presente invención, incluyendo, pero no limitado a,  $\text{C}_{1-6}$ alquilo,  $\text{C}_{6-10}$ arilo( $\text{C}_{1-4}$ )alquilo,  $\text{C}_{6-10}$ arilo( $\text{C}_{1-4}$ )alquilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo,  $\text{C}_{1-4}$ alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ )alquilo, trifluorometilo,  $\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo, 2,2,2-trifluoroetilo, di( $\text{C}_{1-4}$ alquilo)amino, di( $\text{C}_{1-4}$ alquilo)amino sulfonilamino( $\text{C}_{1-4}$ )alquilo,  $\text{C}_{1-4}$ alquilsulfonilamino( $\text{C}_{1-4}$ )alquilo, y 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-( $\text{C}_{1-4}$ alquilo).

#### Esquema B



El compuesto de fórmula A9 se puede tratar con un  $R^B$  cloruro de sulfonilo sustituido en presencia de una base de amina orgánica, tal como trietilamina, para proporcionar un compuesto de la fórmula **(I)-B**.

**[0063]** Esquema C ilustra una ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)-C, en la que Q,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y G es un grupo carbonilo, en el que  $R^C$  es una sustituyente como se define por la presente invención, incluyendo, pero no limitado a, metoximetilo, trifluorometilo,  $\text{C}_{1-4}$ alcoxicarbonilamino( $\text{C}_{2-4}$ )alquilo,  $\text{C}_{1-4}$ alcoxicarbonilaminometilo,  $\text{C}_{1-4}$ alquilsulfonilaminometilo,  $\text{C}_{1-4}$ alcoxi, di( $\text{C}_{1-4}$ alquilo)amino, y piridinilo.

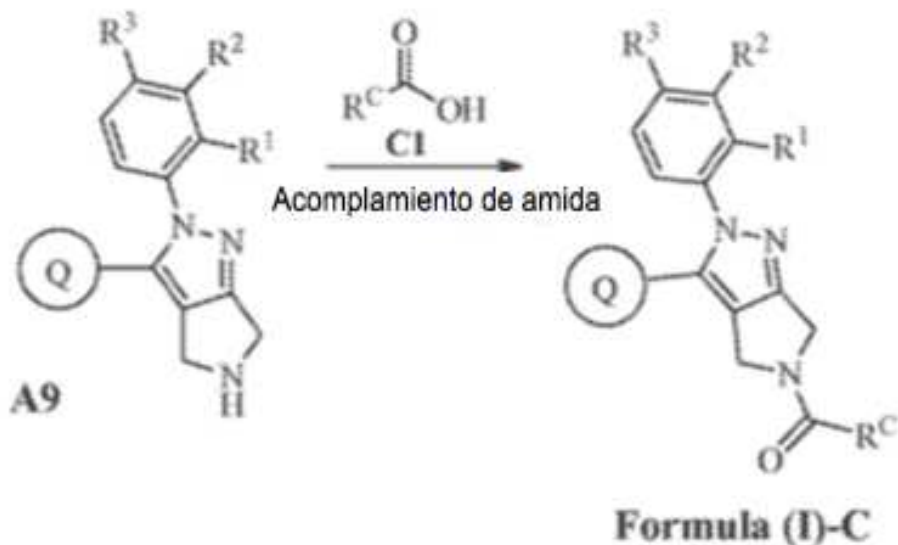
#### Esquema C

5

10

15

20



25

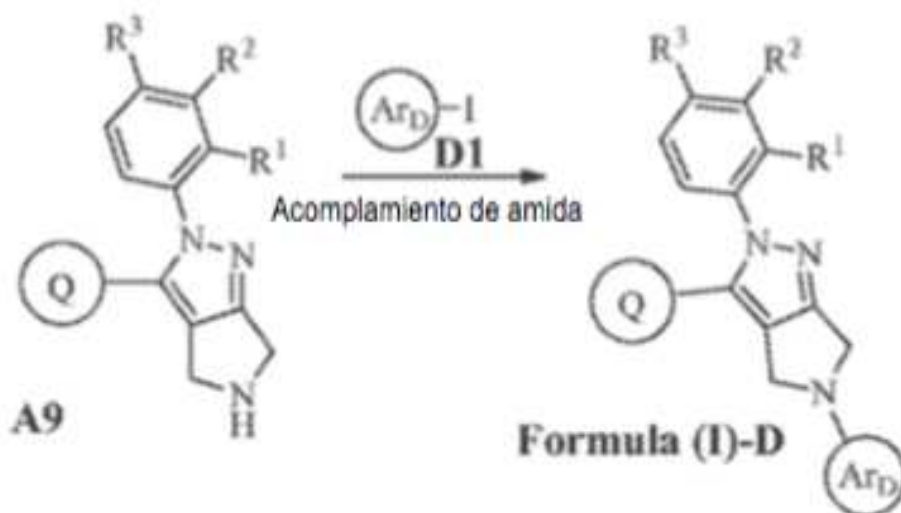
El compuesto de fórmula **A9** se puede acoplar con un  $R^C$  sustituido con ácido carboxílico de fórmula **C1**, en presencia de un agente de acoplamiento de tipo amida apropiado tal como CDI soportado en poliestireno, y en presencia de un agente activador de acoplamiento tal como HOBt, para proporcionar un compuesto de fórmula **-C (I)**.

30

**[0064]** Esquema D ilustra una ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)-D, en la que Q,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y  $G$  es un anillo heteroarilo o arilo ( $Ar_D$ ) según la definición de  $G$  de la presente invención.

35

**Esquema D**



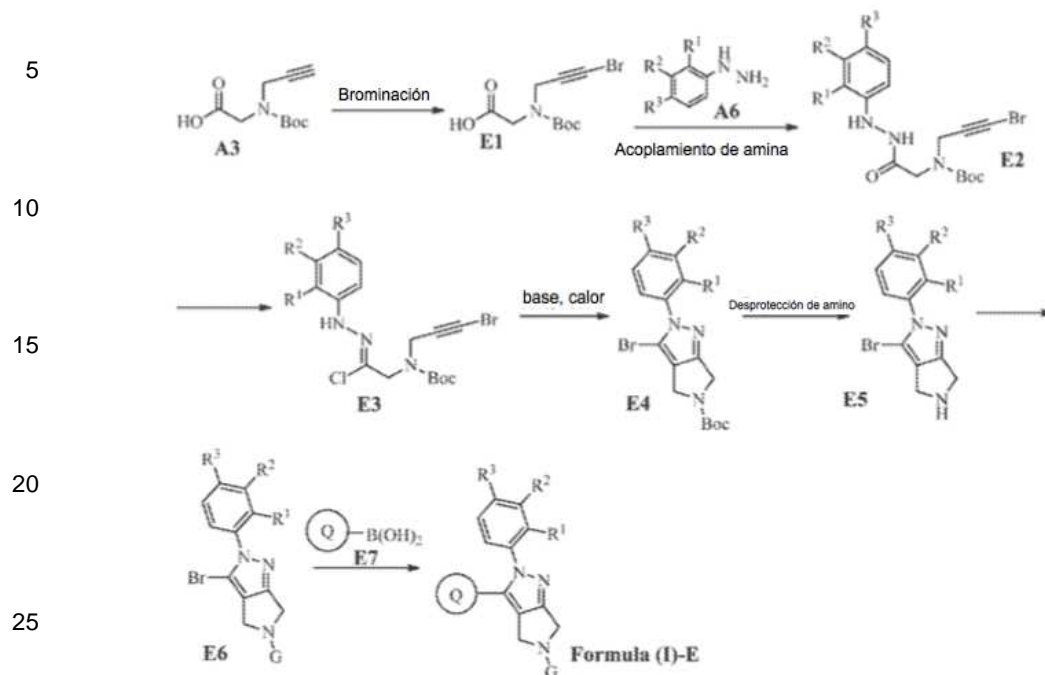
60

El compuesto de fórmula **A9** se puede acoplar con un arilo o heteroarilo ( $Ar_D$ ) de yoduro de fórmula **D1** en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio (II), los ligandos adecuados, y una base inorgánica tal como potasio o carbonato de cesio, para proporcionar un compuesto de fórmula **-D (I)**.

**[0065]** Esquema E ilustra una ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)-E, en el que Q,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , y  $G$  es como se define en el presente documento.

65

**Esquema E**

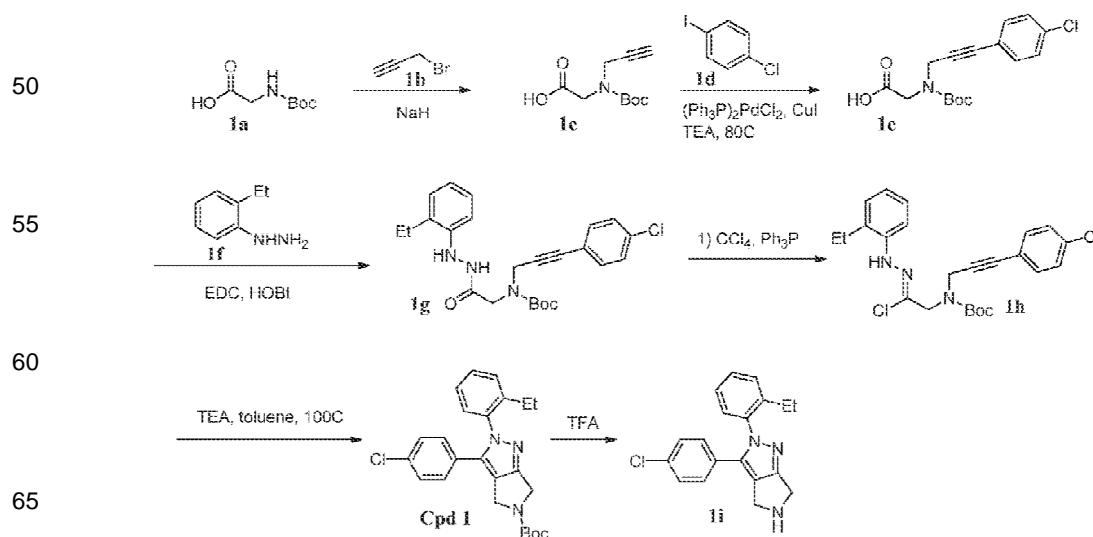


30 El compuesto **A3** puede ser bromado en presencia de un reactivo de bromación tal como bromo, para proporcionar el compuesto **E1**. El compuesto **E1** se puede acoplar como con un compuesto de fórmula **A6**, utilizando los métodos descritos en el Esquema A, para proporcionar un compuesto de fórmula **E2**. Un compuesto de fórmula **E2** se puede convertir en un compuesto de fórmula **E3** utilizando los métodos descritos en el presente documento, y, tras el calentamiento a aproximadamente 100°C en presencia de una base, el compuesto de fórmula **E3** se pueden ciclar a un compuesto de fórmula **E4**. Tras la desprotección del amino por métodos convencionales conocidos para un experto en la técnica, un G-grupo de la presente invención puede ser introducido por uno de los métodos descritos en los esquemas en lo que antecede para proporcionar un compuesto de fórmula **E6**. Un compuesto de fórmula **E6** puede ser cruzado junto con un arilo o ácido borónico heteroarilo de fórmula **E7**, en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio (II) acetato de etilo, los ligandos adecuados, y una base inorgánica tal como carbonato de sodio, para proporcionar un compuesto de fórmula **(I)-E**.

Ejemplos específicos

Ejemplo 1

**[0066]**



A. A una solución de N-Boc-glicina (**1a**) (3,0 g, 17,1 mmol, 1,0 eq) en DMF (40 ml) a 0°C bajo un ambiente de Argon se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 2,12 g, 53,1 mmol, 3,5 eq) en 2 porciones, 10 minutos de diferencia. Después de agitarse durante 1,5 horas, el burbujeo se había ralentizado y bromuro de propargilo (**1b**) fue añadido (80% en tolueno, 3,24 ml, 29,1 mmol, 1,7 eq). La solución gris se dejó calentar a ta

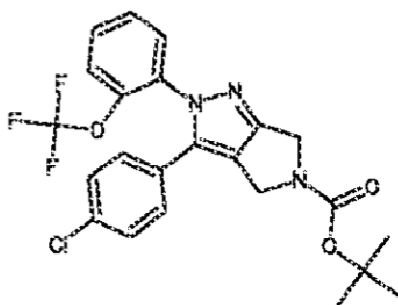
durante la noche. Se añadió agua cuidadosamente, y la solución se llevó a pH 3 con 1 N HCl. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (80 g), eluyendo con 30-50% de acetato de etilo/hexanos + 0,1% HOAc, proporcionaron el Compuesto **1c** (3,17 g, 87%). <sup>1</sup> H RMN (cloroformo-d) δ: 4.6 a 4.28 (m, 4H), 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,42-1,52 (m, 9H).  
 B. A una solución de compuesto **1c** (2,83 g, 13,3 mmol, 1,0 eq) en DMF (30 ml) a ta se le añadió trietilamina (30 ml) seguido de 4-cloro-1-yodobenceno (**1d**) (3,49 g, 14,6 mmol, 1,1 eq), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (467 mg, 0,67 mmol, 0,05 eq) y yoduro de cobre (253 mg, 1,33 mmol, 0,1 eq). La solución se puso en una atmósfera de argón y se calentó a 80°C. Después de 2 horas, la solución se concentró, se disolvió en DCM, se lavó secuencialmente con 1 N HCl y bicarbonato sódico saturado NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (150 g), eluyendo con 20-40% de acetato de etilo/hexanos, proporcionó el compuesto **1e** (2,65 g, 62%). <sup>1</sup>H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 7,30-7,36 (m, 2H), 7,27 a 7,30 (m, 2H), 4,39 (d, J = 30,8 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 25,5 Hz, 2H), 1,42-1,52 (m, 9H). C. a una solución del compuesto **1e** (1,33 g, 4,10 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (30 ml) se añadió EDCl (1,18 g, 6,15 mmol, 1,5 eq) e hidrato de hidroxibenzotriazol (831 mg, 6,15 mmol, 1,5 eq). Después de 15 min, 2-etilfenilhidrazina (**1f**) se añadió (976 mg, 7,17 mmol, 1,75 eq). Después de 1 hr, se añadieron agua y 1 N HCl, se extrajo la fase acuosa con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (115 g), eluyendo con 10 a 30 un 40% de EA/hexanos, dio el compuesto **1g** (1,19 g, 66%) ESI-MS (m/z): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:.. 464,2 (m + 23); encontrado: 464,0.

D. A una solución del compuesto **1g** (1,19 g, 2,69 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (75 ml) se añadió trifenilfosfina (2,11 g, 8,06 mmol, 3,0 eq) seguido de tetracloruro de carbono (0,78 ml, 8,06 mmol, 3,0 eq). Después de 2 horas, se añadió salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con EA. Las PHA orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (80 g), eluyendo con 0 a 10% EA/hexanos, compuesto **1h** (718 mg, 58%), <sup>1</sup> H RMN (cloroformo-d) δ: 7,74 (Br s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,19 a 7,27 (m, 2H), 7,7 a 7,19 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 1H), 4,22-4,57 (m, 4H), 2,54 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,42-1,58 (m, 9H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 482,2 (M + 23); encontrado: 481,9.

E. Una solución del compuesto **1h** (718 mg, 1,56 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,87 ml, 6,25 mmol, 4,0 eq) en tolueno (20 ml) se calentaron a 100°C durante la noche. La solución se enfrió, se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (40 g), eluyendo con 0 a 15% EA/hexanos, dio el compuesto **1** (600 mg, 91%), <sup>1</sup> H NMR (cloroformo-d) δ: 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 4H), 6,95- 7,01 (m, 2H), 4,54 - 4,68 (m, 4H), 2,30 - 2,40 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 424,2 (M+1); encontrado: 424,0

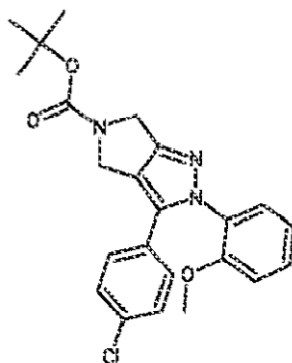
F. A una solución de compuesto **1** (600 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 2 horas, se concentró la solución. Se añadió DCM, la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar el compuesto **1i** (396 mg, 86%). <sup>1</sup> H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 7,35-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 hasta 7,26 (m, 4H), 6,95-7,01 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,38 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,98-1,04 (m, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>: 324,1 (M+1); encontrado: 324,2.

**[0067]** Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia de partida, se prepararon los siguientes compuestos:



Cpd 19

Cpd 19 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,55 (ddd,  $J = 1,0,0, 7,8, 1,9$  Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 6,98-7,06 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,57 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 1,53 (d,  $J = 2,0$  Hz, 9H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 480,1 ( $M+1$ ); encontrado: 480,1.

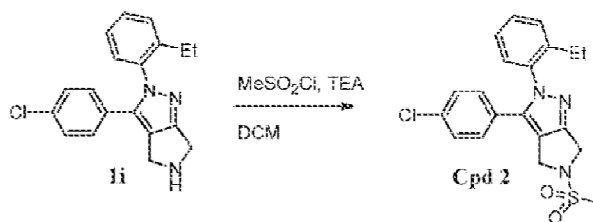


Cpd 28

Cpd 28 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,34-7,43 (m, 2H), 7,23 (dd,  $J = 8,5, 6,7$  Hz, 2H), 7,1 hasta 7,9 (m, 3H), 6,88-6,94 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,56 (d,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : 426,2 ( $M+1$ ); encontrado: 426,2.

## Ejemplo 2

[0068]

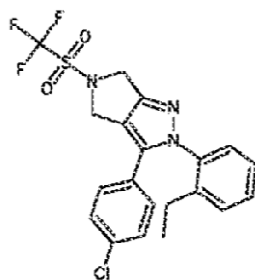


[0069] A una solución de compuesto **1i** (18,5 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,5 ml) cloruro de metanosulfonilo se añadió (6,7 mL, 0,09 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (15,9 mL, 0,12 mmol, 2,0 eq). Después de 1 h, se añadió DCM, y la solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (8 g), eluyendo con 20 para 40% de EA/hexanos, dio el compuesto **2** (12,8 mg, 56%).  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,39-7,45 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,17 a 7,30 (m, 4H), 6,93-6,99 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,35 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : 402,1 ( $M+1$ ); encontrado: 402,1.

[0070] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 2 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia de partida, se prepararon los siguientes compuestos:

5

10



Cpd 3

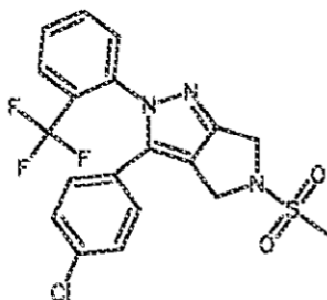
15

[0071] Cpd 3 :  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,39-7,46 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,17 a 7,31 (m, 4H), 6,92-6,98 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,35 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,03 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 456,1 (M+1); encontrado: 456,1.

20

25

30



35

Cpd 15

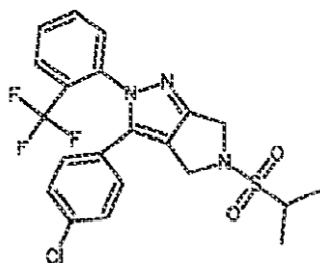
40

Cpd 15:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,84 (dd,  $J = 5,8, 3,8$  Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J = 5,6, 3,5$  Hz, 1H), 7,21 a 7,26 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,64 (t,  $J = 1,5$  Hz, 2H), 2,98 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 442,1 (M+1); encontrado: 442,1.

45

50

55



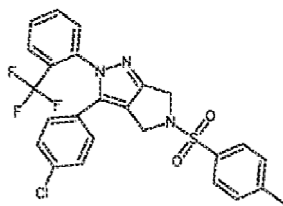
Cpd 16

60

Cpd 16:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,83 (dd,  $J = 5,6, 3,8$  Hz, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J = 5,4, 3,7$  Hz, 1H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 6,93 (-.. br s, 2H) 6,99 (m, 2H), 4,75, 4,70 (s, 2H), 3,40 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,46 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 470,1 (M+1); encontrado: 470,1.



5



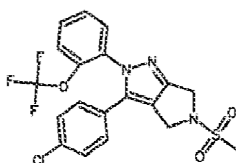
10

Cpd 17

15

Cpd 17:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,75-7,85 (m, 3H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,17 a 7,25 (m, 3H), 6,87-6,95 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 518,1 (M+1); encontrado: 518,1.

20



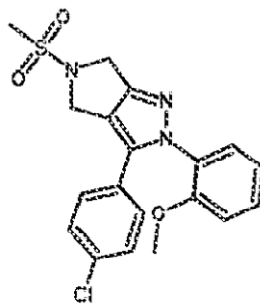
25

Cpd 20

30

Cpd 20:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,54 (dd,  $J = 7,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,48 (td,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 6,97-7,03 (m, 2H), 4,65 (d,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 2,97 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 458,1 (M+1); encontrado: 458,1.

35



40

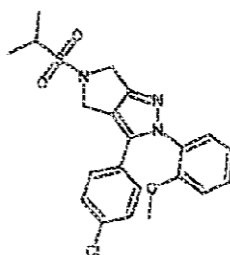
45

Cpd 30

50

Cpd 30:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,44 (m, 2H), 7,21 a 7,26 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,58-4,72 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 404,1 (M+1); encontrado: 404,1.

55



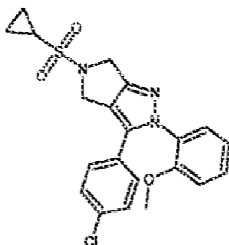
60

65

Cpd 31

5 Cpd 31 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,35-7,44 (m, 2H), 7,19 hasta 7,25 (m, 2H), 6,99-7,09 (m, 3H), 6,88-6,95 (m, 1H), 4,63-4,79 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 432,1 (M+1); encontrado: 432,1.

10



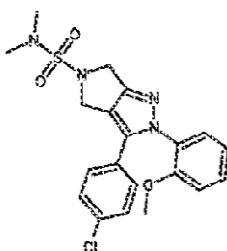
15

20

Cpd 32

25 Cpd 32:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,26 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,89-6,95 (m, 1H), 4,64 - 4,77 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 1,26 - 1,32 (m, 2H), 0,99 - 1,06 (m, 2H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 430,1 (M+1); encontrado: 430,1.

30



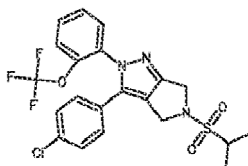
35

40

Cpd 33

45 Cpd 33 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 6,89-6,94 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,90 (s, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 433,1 (M+1); encontrado: 433,1.

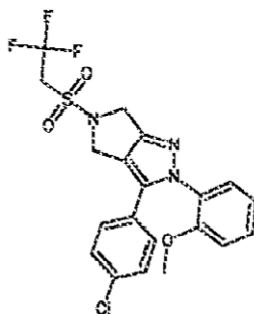
50



55

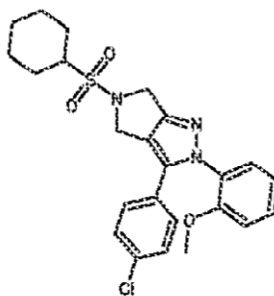
Cpd 35

60 Cpd 35:  $^1\text{H}$  NMR (CH LOROFORM-d)  $\delta$ : 7,55 (dd,  $J = 7,6, 1,8$  Hz, 1H), 7,48 (td,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 6,96-7,03 (m, 2H), 4,71 (d,  $J = 10,6$  Hz, 4H), 3,39 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,46 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 486,1 (M+1); encontrado: 486,1.



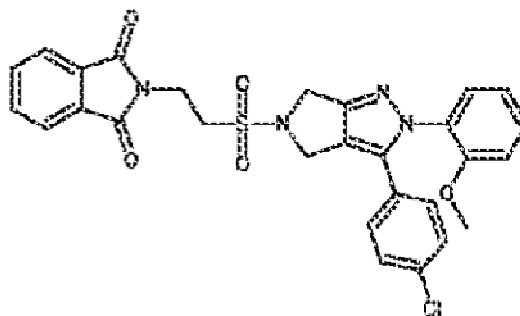
Cpd 36

20 Cpd 36:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,37-7,44 (m, 2H), 7,21 a 7,26 (m, 2H), 6,99-7,09 (m, 3H), 6,89-6,95 (m, 1H), 4,62-4,81 (m, 4H), 3,88 (q,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 3,53 (s, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 472,1 ( $M+1$ ); encontrado: 472,1.



Cpd 37

40 Cpd 37:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,35- 7,44 (m, 2H), 7,19 hasta 7,25 (m, 2H), 6,99 - 7,08 (m, 3H), 6,89 - 6,95 (m, 1H) , 4,61-4,79 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,4 a 3,16 (m, 1H), 2,17 a 2,27 (m, 2H), 1,91 (d,  $J = 12,9$  Hz, 2H), 1,59-1,76 (m, 3H), 1,17-1,37 (m, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 472,1 ( $M+1$ ); encontrado: 472,1.



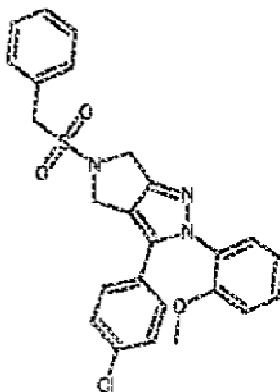
60 Comp 38:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,82-7,89 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,35-7 0,44 (m, 2H), 7,20 a 7,26 (m, 2H), 6,98-7,09 (m, 3H), 6,91 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,60-4,76 (m, 4H), 4,23 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,47-3,57 (m, 5H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 563,1 ( $M+1$ ); encontrado: 563,1.

65

5

10

15



20

Cpd 39

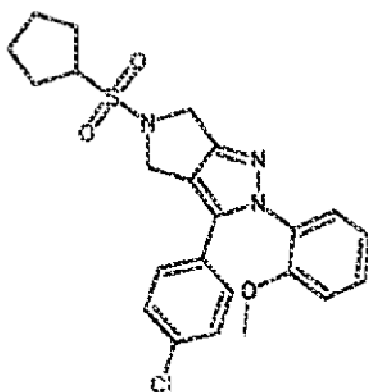
25

Cpd 39:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,30 - 7,44 (m, 7H), 7,17 a 7,23 (m, 2H), 7,2 a 7,8 (m, 1H), 6,89-6,95 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (s, 4H), 3,54 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 480,1 (M+1); encontrado: 480,1.

30

35

40



45

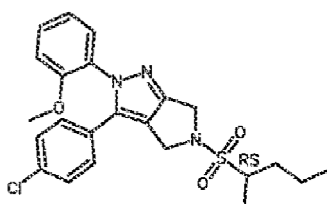
Cpd 40

50

Cpd 40:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 3H), 6,89-6,95 (m, 1H), 4,65- 4,77 (m, 4H), 3,59 - 3,70 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,98 - 2,20 (m, 4H), 1,78 - 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,73 (m, 2H) . ESI- MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 458,1 (M+1); encontrado: 458,1.

55

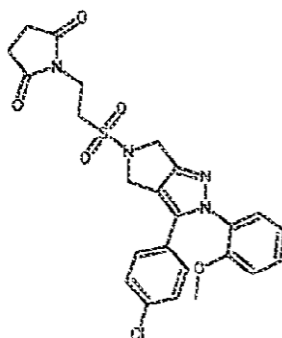
60



65

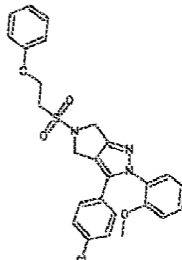
Cpd 41

Cpd 41 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 3H), 6,92 (dd,  $J = 8,7, 1,1$  Hz, 1H), 4,64-4,78 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,21 (td,  $J = 6,7, 3,5$  Hz, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 1,49-1,69 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,32-1,41 (m, 1H), 0,96 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 460,1 (M+1); encontrado: 460,1.



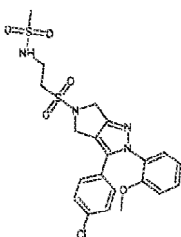
Cpd 42

Cpd 42:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,37-7,44 (m, 2H), 7,21 a 7,26 (m, 2H), 7,1 a 7,8 (m, 3H), 6,89-6,94 (m, 1H), 4,60 - 4,75 (m, 4H), 4,04 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,44 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,73 (s, 4H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 515,1 (M+1); encontrado: 515,1.



Cpd 43

Cpd 43:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,37-7,45 (m, 2H), 7,15 hasta 7,24 (m, 4H), 7,3 a 7,10 (m, 1H), 6,88-6,97 (m, 4H), 6,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,68 (d,  $J = 12,6$  Hz, 4H), 4,44 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,56 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ : 510,1 (M+1); encontrado: 510,1.



Cpd 44

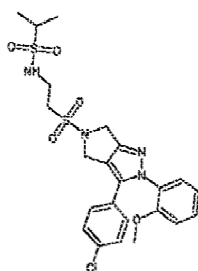
Cpd 44 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,37-7,45 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 6,92 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,19 - 5,28 (m, 1H), 4,61-4,75 (m, 4H), 3,65- 3,74 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (dd,  $J = 6,6, 4,8$  Hz, 2H), 3,01

(s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 511,1 (M+1); encontrado: 511,1.

5

10

15



Cpd 45

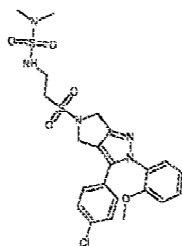
20

Cpd 45: <sup>1</sup>H NMR (cloroformo-d) δ: 7,37-7,45 (m, 2H), 7,21 a 7,26 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H ..), 5,02 (br s, 1H), 4,68 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 6,6, 4 . 8 Hz, 2H), 3,15 a 3,25 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 539,1 (M+1); encontrado: 539,1.

25

30

35



Cpd 46

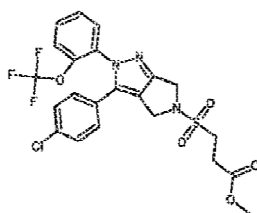
40

Cpd 46 : <sup>1</sup>H NMR (cloroformo-d) δ: 7,37-7,44 (m, 2H), 7,21 a 7,26 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H ), 5,06 ( t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,62-4,73 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H). ESI-MS (m/z): Calcd1 para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 540,1 (M+1); encontrado: 540,1.

45

50

55

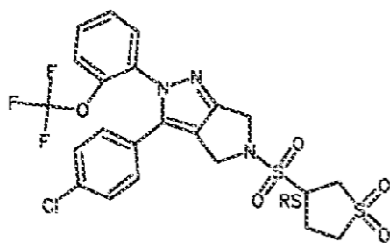


Cpd 47

60

Cpd 47: <sup>1</sup>H NMR (cloroformo-d) δ: 7,54 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 6,97-7,03 (m, 2H), 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 530,1 (M+1); encontrado: 530,1.

5

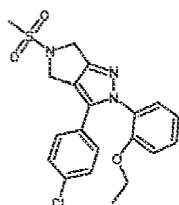


10

Cpd 48

15 Cpd 48 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,52-7,57 (m, 1H), 7,49 (td,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,42 (td,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 4,65- 4,79 (m, 4H), 4,02-4,16 (m, 1H), 3,47 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,16 (dt,  $J = 13,4, 8,0$  Hz, 1H), 2,60 - 2,76 (m, 2H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ : 562,0 ( $M+1$ ); encontrado: 562,0.

20



25

Cpd 49

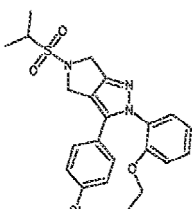
30

35 Cpd 49 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,47 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,00 - 7,10 (m, 3H), 6,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,63 (br. s., 4H), 3,75 (br. s., 2H), 2,96 (s, 3H), 1,01 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 418,1

35

( $M+1$ ); encontrado: 418,1.

40

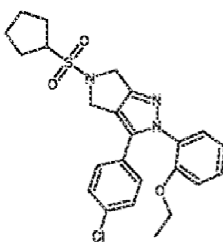


45

Cpd 50

50 Cpd 50 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,47 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,19 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,84-6,89 (m, 1H), 4,69 (br s, 4H), 3,75 (br s, 2H), 3,39 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J_{\text{...}} = 6,8$  Hz, 6H), 1,02 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 446,1 ( $M+1$ ); encontrado: 446,1.

55

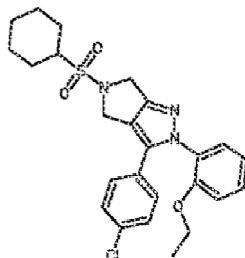


60

Cpd 51

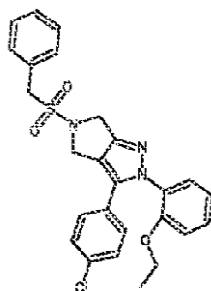
65

Cpd 51 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,47 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,37 (td,  $J = 8,0, 1,8$  Hz, 1H), 7,19 a 7,25 (m, 2H), 7,1 a 7,9 (m, 3H), 6,83 (-. br s, 4H). 6,90 (m, 1H), 4,68, 3,59 - 3,91 (m, 3H), 1,99 - 2,21 (m, 4H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 472,1 (M+1); encontrado: 472,1.



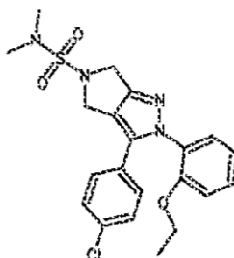
Cpd 52

Cpd 52:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,47 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,37 (td,  $J = 8,0, 1,8$  Hz, 1H), 7,19 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,84-6,89 (m, 1H), 4,54-4,91 (m, 4H), 3,74 (.. br s, 2H), 3,11 (tt,  $J = 12,1, 3,4$  Hz, 1H), 02/16 a 02/26 (m, 2H), 1,91 (d,  $J = 12,9$  Hz, 2H), 1,59 - 1,76 (m, 3H), 1,15- 1,38 (m, 3H), 1,01 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 486,2 (M+1); encontrado: 486,2.



Cpd 53

Cpd 53 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,46 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,29-7,42 (m, 6H), 7,16 a 7,23 (m, 2H), 7,06 (td,  $J = 7,6, 1,1$  Hz, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 4,23 -.. 4,56 (m, 6H), 3,76 (br s, 2H), 1,04 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 494,1 (M+1); encontrado: 494,1.



Cpd 54

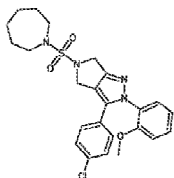
Cpd 54 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,47 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,19 a 7,25 (m, 2H), 7,1 a 7,9



ES 2 607 839 T3

(m, 3H), 6,84-6,89 (m, 1H), 4,59, 3,74 (br s, 2H.), 2,90 (s, 6H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz (br s, 4H.), , 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 447,1 (M+1); encontrado: 447,1.

5



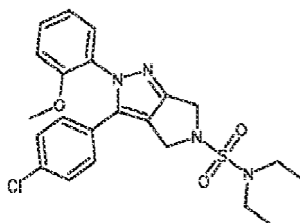
Cpd 55

10

15

Cpd 55 : <sup>1</sup> H NMR (cloroformo-d) δ: 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 3H), 6,88-6,94 (m, 1H), 4,48 - 4,65 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 4H), 1,62-1,70 (m, 4H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 487,2 (M+1); encontrado: 487,2.

20



Cpd 56

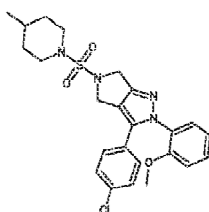
25

30

Cpd 56 : <sup>1</sup> H NMR (cloroformo-d) δ: 7,35-7,43 (m, 2H), 7,19 hasta 7,25 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz , 1H), 4,49-4,65 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,35 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,23 ( t, J = 7,2 Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 461,1 (M+1); encontrado: 461,1.

35

40



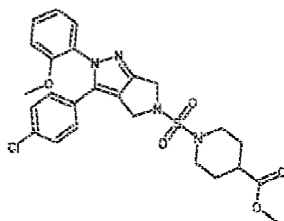
Cpd 57

45

50

Cpd 57 : <sup>1</sup> H NMR (cloroformo-d) δ: 7,35-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 3H), 6,89-6,94 (m, 1H), 4,52-4,68 (m, 4H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 2H), 1,43-1,57 (m, 1H) , 1,20-1,34 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 487,2 (M+1); encontrado: 487,2.

55



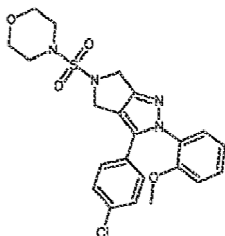
Cpd 58

60

65

Cpd **58**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 6,92 (dd,  $J = 8,7, 1,1$  Hz, 1H), 4,54-4,68 (m, 4H), 3,67-3,77 (m, 5H), 3,53 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,41-2,51 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ : 531,1 ( $M+1$ ); encontrado: 531,1.

5



10

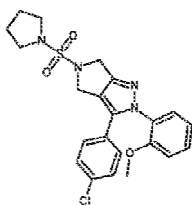
15

Cpd **59**

Cpd **59**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,44 (m, 2H), 7,20 a 7,26 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 3H), 6,92 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,57-4,72 (m, 4H), 3,73-3,80 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 4H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 475,1 ( $M+1$ ); encontrado: 475,1.

20

25



30

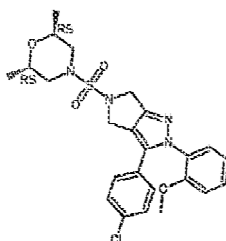
35

Cpd **60**

Cpd **60**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 6,92 (dd,  $J = 8,7, 1,1$  Hz, 1H), 4,52-4,70 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 4H), 1,91-1,99 (m, 4H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 459,1 ( $M+1$ ); encontrado: 459,1.

40

45



50

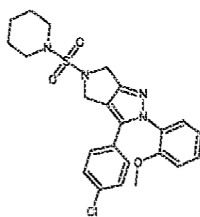
Cpd **61**

Cpd **61**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,44 (m, 2H), 7,20 a 7,26 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 3H), 6,92 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,53-4,70 (m, 4H), 3,70 (ddd,  $J = 10,4, 6,3, 2,3$  Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 5H), 2,60 (dd,  $J = 12,1, 10,6$  Hz, 2H), 1,21 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 503,2 ( $M+1$ ); encontrado: 503,2.

60

65

5

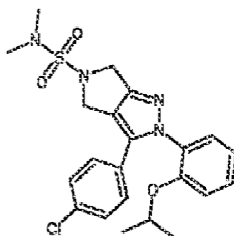


10

Cpd 62

15 Cpd **62**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 6,92 (dd,  $J = 8,7, 1,1$  Hz, 1H), 4,53-4,69 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,24-3,33 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 473,1 (M+1); encontrado: 473,1.

20



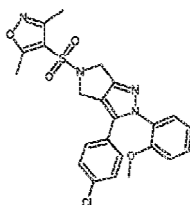
25

Cpd 63

30

35 Cpd **63**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,51 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,35 (td,  $J = 8,0, 1,8$  Hz, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,1 a 7,8 (m, 3H), 6,84 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,59 (br s, 4H..), 4,28 (dt,  $J = 12,1, 6,1$  Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 0,67-1,17 (m, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 461,1 (M+1); encontrado: 461,1.

35



40

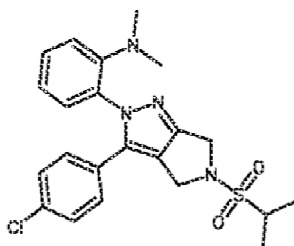
Cpd 87

45

50 Cpd **87**:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,34-7,43 (m, 2H), 7,20 a 7,26 (m, 2H), 6,97-7,07 (m, 3H), 6,87-6,93 (m, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 485,1 (M+1); encontrado: 485,1.

50

55

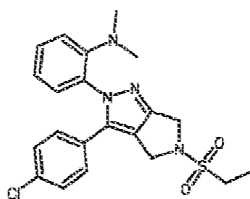


60

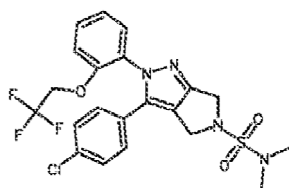
Cpd 88

65

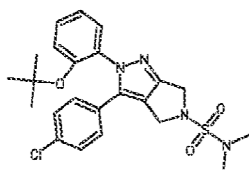
Cpd **88** :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (td,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7.16 a 7.22 (m, 2H), 7.02 (td,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.84 (dd,  $J = 8,2, 1,1$  Hz, 1H), 4.72-4.92 (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 11,9$  Hz, 2H), 3.39 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.45 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : 445,1 (M+1); encontrado: 445,1.

Cpd **89**

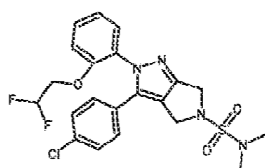
Cpd **89** :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7.40 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.17 hasta 7.22 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8,2, 1,1$  Hz, 1H), 4.68-4.86 (m, 2H), 4.52-4.65 (m, 2H), 3.15 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : 431,1 (M+1); encontrado: 431,1.

Cpd **90**

Cpd **90** :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7.52 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7.43 (td,  $J = 8,0, 1,8$  Hz, 1H), 7.17 a 7.25 (m, 3H), 6.98-7.04 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4.54-4.69 (m, 4H), 4.05 (q,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2.91 (s, 6H). ESI-MS (m/z): Calculado. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 501,1 (M+1); encontrado: 501,1.

Cpd **91**

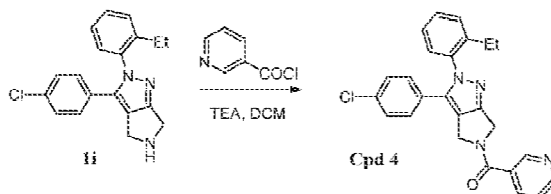
Cpd **91** :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7.58 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7.33 (td,  $J = 7,0,8, 1,8$  Hz, 1H), 7.16 a 7.24 (m, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 3H), 4.59 (br s, 4H), 2.90 (s, 6H), 0.97- 1.04 (m, 9H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 475,2 (M+1); encontrado: 475,2.

Cpd **95**

Cpd 95 :  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,49 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,16 (td,  $J = 7,6, 1,1$  Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,50-5,81 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 4H), 3,89 (br. s., 2H), 2,91 (s, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 483,1 ( $M+1$ ); encontrado: 483,1.

### 5 Ejemplo 3

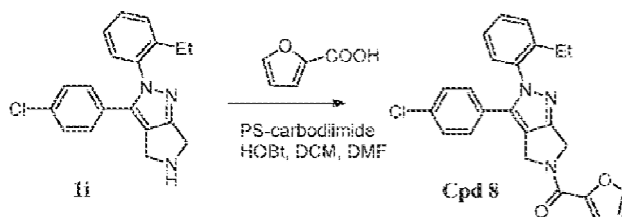
#### [0072]



[0073] A una solución de compuesto **1i** se añadió (18,5 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,5 ml) cloruros de nicotinoilo HCl (15,2 mg, 0,09 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (23,8 mL, 0,18 mmol, 3,0 eq). Después de 1 h, se añadió DCM, la solución era wa cobertizo con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (8 g), eluyendo con 1-3% de MeOH/DCM, dio el compuesto 4 (12,2 mg, 50%).  $^1\text{H NMR}$  (cloruro ROFORM-d)  $\delta$ : 8,89 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,74 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,89-7,97 (m, 1H), 7,31-7,48 (m, 3H), 7,13 a 7,30 (m, 4H), 6,97-7,06 (m, 1H), 6,85-6,94 (m, 1H), 4,99 (d,  $J = 24,0$  Hz, 2H), 4,73 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 2,29-2,41 (m, 2H), 1,02 (td,  $J = 7,6, 3,0$  Hz, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$ : 429,1 ( $M+1$ ); encontrado: 429,1.

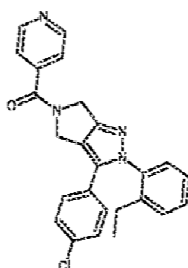
### Ejemplo 4

#### [0074]



[0075] A una solución de 2-furoico ácido (7 mg, 0,06 mmol, 1,5 eq) y HOBt (9 mg, 0,07 mmol, 1,7 eq) en DMF (0,33 ml) se añadió poliestireno compatible (PS) carbodiimida (64 mg, 1,25 mmol/g, 0,08 mmol, 2 eq). Después de 10 minutos, el compuesto **1i** (13 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se añadió. Después de 1,5 horas, se añadió resina macroporosa (MP) -carbonate (65 mg). Después de 1,5 horas, las resinas se recogieron por filtración, se lavaron con DCM, y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (8 g), eluyendo con 25-45% de EA/hexanos, dio el compuesto 8 (12,5 mg, 75%).  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,57-7,64 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,19 a 7,31 (m, 5H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,53-6,59 (m, 1H), 5,19 (d,  $J = 20,5$  Hz, 2H), 4,89-5,02 (m, 2H), 2,38 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,98-1,08 (m, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 418,1 ( $M+1$ ); encontrado: 418,1.

[0076] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 4 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia de partida, se prepararon los siguientes compuestos:



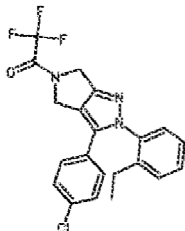
Cpd 5

Cpd 5:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 8,72-8,83 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,14 a 7,30 (m, 4H), 6,97 - 7,04 (m, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,65 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,29 - 2,41 (m, 2H), 1,02 (td, J = 7,6, 2,8 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub>O: 429,1 (M+1); encontrado: 429,1.

5

10

15



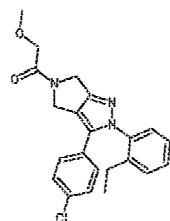
Cpd 6

Cpd 6:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,39-7,46 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,18 a 7,30 (m, 5H), 6,95-7,01 (m, 2H), 4,98 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 2,35 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,03 (td, J = 7,0, 1,0 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 420,1 (M+1); encontrado: 420,1.

20

25

30



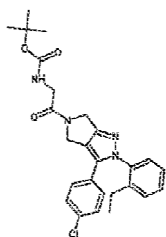
Cpd 10

Cpd 10:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,37-7,45 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,18 a 7,30 (m, 4H), 6,95-7,02 (m, 2H), 4,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,17 a 4,22 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 3H), 2,35 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 396,1 (M+1); encontrado: 396,1.

35

40

45



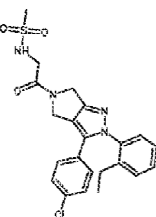
Cpd 11

Cpd 11:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,38-7,46 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,24 a 7,30 (m, 2H), 7,19 hasta 7,24 (m, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 5,53 (br s, 1H..), 4,66 - 4,84 (m, 4H), 4,05 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,35 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Ca LCD. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 481,2 (M+1); encontrado: 481,2.

50

55

60

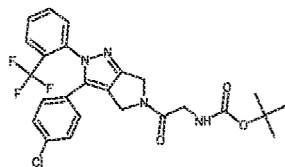


Cpd 12

Cpd 12 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,39-7,46 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,18 a 7,31 (m, 4H), 6,94-7,02 (m, 2H), 5,50 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 4,66-4,86 (m, 4H), 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,35 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 459,1 (M+1); encontrado: 459,1.

5

10



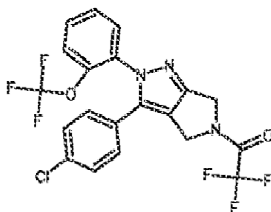
Cpd 18

15

Cpd 18 :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,79-7,87 (m, 1H), 7,61 (td, J = 4,7, 1,3 Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,21 a 7,25 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 5,53 (br s, 1H), 4,66 -.. 4,83 (m, 4H), 3,99 - 4,10 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS (m/z): Calculado. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>CIF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 521,2 (M+1); encontrado: 521,2.

20

25



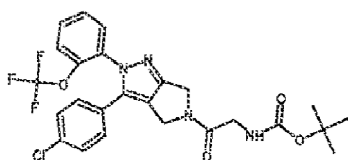
Cpd 21

30

35

Cpd 21:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,52-7,59 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 6,98-7,05 (m, 2H), 4,97 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>CIF<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 476,1 (M+1); encontrado: 476,1.

40



Cpd 22

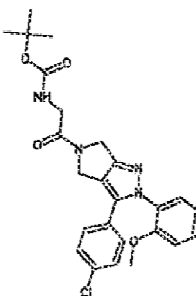
45

50

Cpd 22:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,52-7,59 (m, 1H), 7,45- 7,51 (m, 1H), 7,38 a 7,45 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 6,97 -(br. s, 1H) 7,04 (m, 2H), 5,52, 4,66 - 4,79 (m, 4H), 4,04 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>CIF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 537,2 (M+1); encontrado: 537,2.

55

60

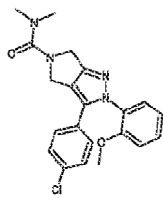


Cpd 29

65

Cpd 29:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo- $d$ )  $\delta$ : 7,36-7,44 (m, 2H), 7,20 a 7,28 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,92 (dd,  $J = 8,1, 5,3$  Hz, 1H), 5,53 (br s, 1H), 4,65-.. 4,81 (m, 4H), 4,00 - 4,07 (m, 2H), 3,53 (d,  $J = 3,0$  Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : 483,2 (M+1); encontrado: 483,2.

5



Cpd 34

10

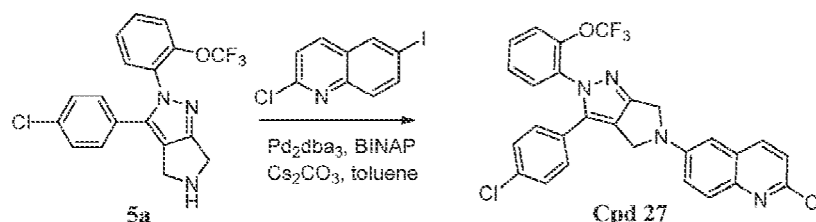
Cpd 34 :  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo- $d$ )  $\delta$ : 7,35-7,42 (m, 2H), 7,19 hasta 7,25 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,91 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,93 (s, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ : 397,1 (M+1); encontrado: 397,1.

15

Ejemplo 5

20

[0077]



25

30

[0078] A. Compuesto 5a se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto 1i en el Ejemplo 1, sustituyendo 2-trifluorometoxifenilhidrazina para 2-etilfenilhidrazina (1f) en el paso C.

35

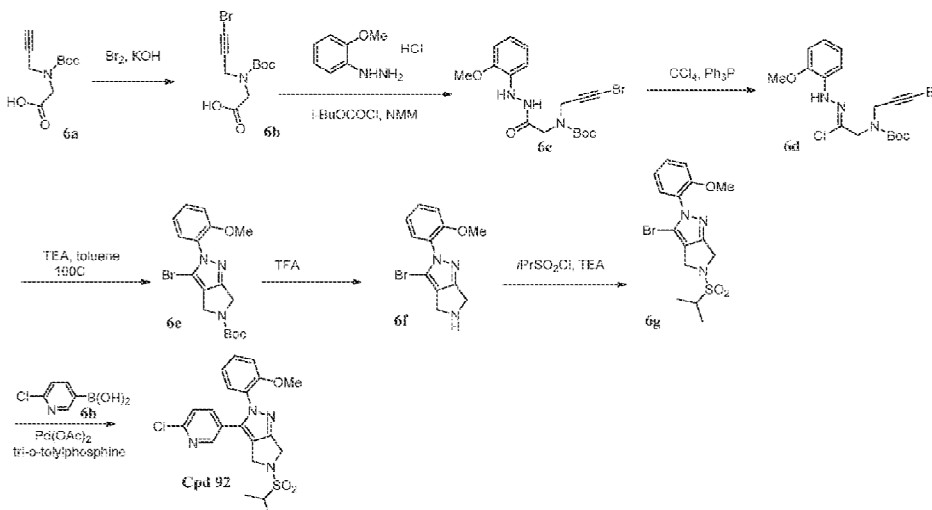
[0079] B. A una solución del compuesto 5a se añadió (18 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en tolueno (1 ml) 2-cloro-6-yodoquinolina (29 mg, 0,12 mmol, 2 eq),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (5,5 mg, 0,006 mmol, 0,1 eq), BINAP (11 mg, 0,018 mmol, 0,3 eq) y carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol, 4 eq), y la mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 días. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (8 g), eluyendo con 15-30% de EA/hexanos, dio el compuesto 27 (9,0 mg, 28%).  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo- $d$ )  $\delta$ : 7,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,60 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,45 (dq,  $J = 15,1, 7,7$  Hz, 1H), 7,46 (dq,  $J = 15,3, 7,7$  Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,6 a 7,14 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 4,3$  Hz, 4H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ : 541,1 (M+1); encontrado: 541,1.

40

Ejemplo 6

45

[0080]



50

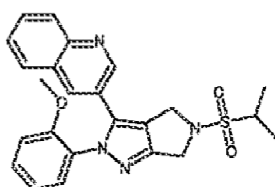
55

60

65



- 5 A. A una solución de KOH (3,27 g, 58,3 mmol, 7 eq) en H<sub>2</sub>O (50 ml) a 0°C se añadió bromo (1,33 g, 8,32 mmol, 1 eq). Después de 15 min, el compuesto 6a (1,77 g, 8,32 mmol, 1 eq) en metanol (15 ml) se añadió gota a gota durante 2 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La solución se hizo ácida con HCl concentrado, después se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, fallaron, y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna (160 g), eluyendo con 25 a 50% EA/hexanos + 0,1% HOAc, dio el compuesto 6b (1,207 mg, 47%). 1 H NMR (cloroformo-d) δ: 4,00-4,32 (m, 4H), 1,35-1,52 (m, 9H).
- 10 B. A una solución del compuesto 6b (1,189 mg, 4,07 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) a ta en una atmósfera de argón se añadió N -metilmorfolina (0,47 ml, 4,27 mmol, 1,05 eq) seguido por cloroformiato de isobutilo (0,56 mL, 4,27 mmol, 1,05 eq). Después de 30 min, una solución de 2-metoxifenilhidrazina-HCl (746 mg, 4,27 mmol, 1,05 eq) y N- Metilo morfolina (0,47 ml, 4,27 mmol, 1,05 eq) en THF (20 ml) (pre-agitó durante 20 se añadió min) y la solución se agitó durante 60 min. NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y salmuera se añadieron secuencialmente, y la mezcla acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (40 g), eluyendo con 25 a 50%. EA/hexanos, dio el compuesto 6c (1,29 g, 77%). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 412,1 (M+1); encontrado: 412,1.
- 15 C. A una solución del compuesto 6c (1,29 g, 3,14 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (20 ml) a ta se añadió tetracloruro de carbono (0,91 ml, 9,41 mmol, 3 eq) seguido de trifenilfosfina (2,47 g, 9,41 mmol, 3 eq). Después de 2 horas, se añadió salmuera y la solución acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (40 g), eluyendo con 3-8% de EA/hexanos, dio el compuesto 6d (604 mg, 45%). 1 H NMR (cloroformo-d) δ: 8,17, 7,3 (br s, 1H.). 4 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81-6,98 (m, 3H), 4,33-4,51 (m, 2H), 4,2 a 4,28 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,39-1,60 (m, 9H).
- 20 D. Una solución del compuesto 6d (604 mg, 1,4 mmol, 1 eq) y trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmol, 4 eq) en tolueno (12 ml) se calentó a 110°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la fase acuosa se extrajo con DCM. El orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna cro-, eluyendo con 15-30% de EA/hexanos, dio c ompound 6e (411 mg, 74%). 1 H NMR (cloroformo-d) δ: 7,43-7,50 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,2 a 7,10 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,52 (d, J = 1,8 Hz, 9H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 394 0,1 (M+1); encontrado: 394,0.
- 25 E. Una solución de compuesto 6e (411 mg, 1,04 mmol, 1 eq) en ácido trifluoroacético (1 ml) y DCM (5 ml) se agitó durante 3 hrs y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 6f compuesto (290 mg, 95%). 1 H NMR (cloroformo-d) δ: 7,45 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (br. s., 1H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O: 294,0 (M+1); encontrado: 294,0.
- 30 F. Al compuesto 6f (290 mg, 0,99 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml) a ta se añadió diisopropiletilamina (0,52 ml, 2,96 mmol, 3 eq) seguido de cloruro de isopropilsulfonilo (0,22 ml, 1,97 mmol, 2 eq) durante aproximadamente 18 horas. Saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> se añadió, y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (24 g), eluyendo con 20-40% de EA/hexanos, dio el compuesto 6g (281 mg, 71%). 1H NMR (cloroformo-d) δ: 7,48 (td, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,2 a 7,10 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,58 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,37 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 400,0 (M+1); encontrado: 400,0.
- 35 G. A una solución de compuesto 6 g (16 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en dimetoxietano (1 ml) y carbonato de sodio 2 M (0,25 ml) en un vial se añadió 2-cloro-5-piridinborónico ácido (19 mg, 0,12 mmol, 3 eq), acetato de paladio (1 mg, 0,004 mmol, 0,1 eq) y tri-*o*-tolilfosfina (1,2 mg, 0,004 mmol, 0,1 eq). La mezcla se calentó a 80°C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a ta, se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (8 g), eluyendo con 20 a 40 un 50% de EA/hexanos, dio el compuesto 92 (6,5 me, 36%). 1 H NMR (cloroformo-d) δ: 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 14,9 Hz, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 433,1 (M+1); encontrado: 433,1.
- 40
- 45
- 50



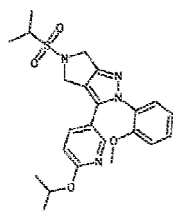
Cpd 93

55

60

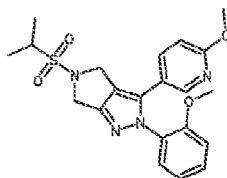
65 Cpd 93: 1 H NMR (cloroformo-d) δ: 8,67 (d, J = 2,3 H z, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,06 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 6H). ESI-

MS (m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 449,2 (M+1); encontrado: 449,2.



Cpd 96

Cpd 96 : <sup>1</sup>H NMR (cloroformo-d) δ: 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (quin, J = 6,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,1 Hz, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 457,2 (M+1); encontrado: 457,2.

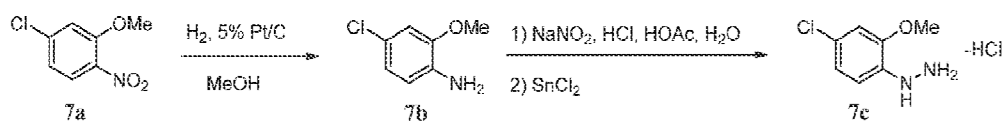


Cpd 97

Cpd 97 : <sup>1</sup>H NMR (cloroformo - d) δ: 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,04 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ESI-MS (m/z) : Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S : 429,2 (M+1); encontrado: 429,2.

### Ejemplo 7

#### [0081]

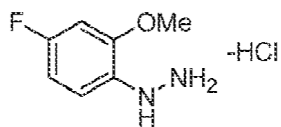


A. Una suspensión de 5-cloro-2-nitroanisol (**7a**) (2,67 g, 14,2 mmol) y 5% Pt/C (200 mg) en metanol (60 ml) se colocó bajo una atmósfera de gas hidrógeno y se agitó 3 días. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. La purificación por columna Chrom atography (40 g), eluyendo con 15-30% de EA/hexanos, dio el compuesto **7b** (1,69 g, 76%). <sup>1</sup>H NMR (cloroformo-d) δ: 6,70-6,83 (m, 2H), 6,58-6,64 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (.. Br s, 2H). ESI-MS (m/z): Calc. para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClNO: 158,0 (M+1); encontrado: 158,0.

B. A una suspensión del compuesto **7b** (1,69 g, 10,7 mmol, 1 eq) en HCl concentrado (25 ml) y ácido acético (10 ml) a 0°C se añadió una solución de nitrito de sodio (740 mg, 10,7 mmol, 1 eq) en agua (10 ml) gota a gota. La suspensión se calentó a 60°C durante 1,5 hrs. La solución se enfrió a 0°C y una solución de SnCl<sub>2</sub> (5,32 g, 23,6 mmol, 2,2 eq) en HCl concentrado (25 ml) se añadió. Después de 30 minutos, una precipitate se recogió por filtración para dar compuesto **7c** (2,06 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:(Br s, 2H) 9,94, 7,72 (Br s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

[0082] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 7 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes intermedios a los compuestos de la presente invención:

5

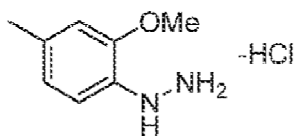


7d

10

Cpd **7d**:  $^1\text{H}$  NMR (base libre, cloroformo-d)  $\delta$ : 6,89 (dd,  $J = 8,7, 5,7$  Hz, 1H), 6,60-6,69 (m, 1H), 6,52 a 6,60 (m, 1H), 3,0-5,0 (. brd s, 3 H), 3,82 (s, 3H).

15

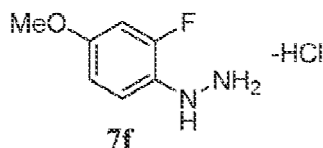


7e

20

Cpd **7e**:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : (.. Br s, 2H) 9,38, 7,36 (.. Br s, 1H), 6,88 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,80-6,84 ( m, 1H), 6,69-6,75 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

25

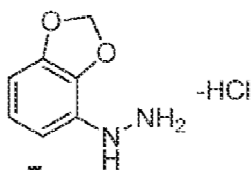


7f

30

Cpd **7f**:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : (9.96 .. Br s, 2H), 7,82, 7,16 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,92 (dd, (br s, 1H).  $J = 13,1, 2,8$  Hz, 1H), 6,79 (dt,  $J = 8,8, 1,4$  Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

40

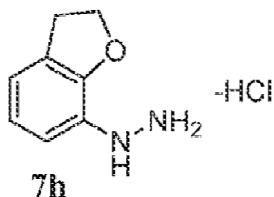


7g

45

Cpd **7g**:  $^1\text{H}$  NMR (base libre, cloroformo-d)  $\delta$ : 6,78 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,40 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 5,89 (s, 2H).

50



7h

55

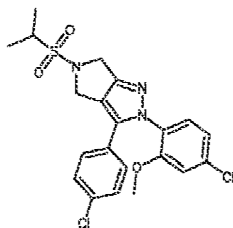
60

Cpd **7h**:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : (Br s, 2H) (.. Br s, 1H) 9,97, 7,75, 6,90 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H). 6,77-6,82 (m, 1H), 4,58 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,19 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H).

**[0083]** Utilizando los intermedios preparados por Ejemplo 7 y los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2, se

prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

5

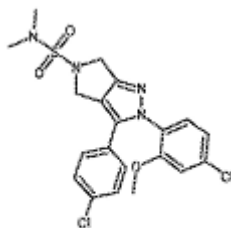


10

Cpd 64

15 Cpd64:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,34 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,22 a 7,29 (m, 2H), 6,99 - 7,07 (m, 3H), 6,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 12,9$  Hz, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,38 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J = 7,1$  Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 466,1 (M+1); encontrado: 466,1.

20



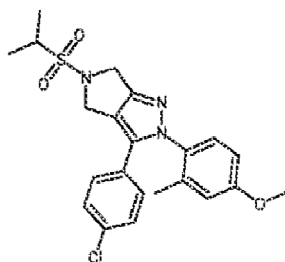
25

Cpd 65

30 Cpd65:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,0,34 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,24 a 7,26 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 3H), 6,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,58 (s, 4H), 3,53 (s, 3H), 2,90 (s, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 467,1 (M+1); encontrado: 467,1.

35

40



45

Cpd 67

50

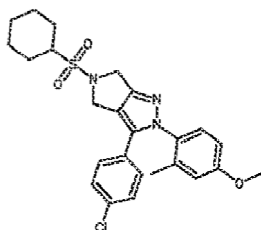
55 Cpd67 :  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 a 7,26 (m, 2H), 07.14 a 07.19 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,74-6,81 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,40 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,46 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H) . ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 446,1 (M+1); encontrado: 446,1.

60

65

5

10

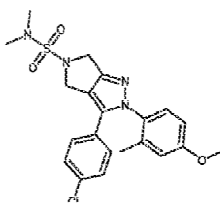


Cpd 68

15 Cpd68:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,14 a 7,20 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,5 hasta 3,17 (m, 1H), 2,17 a 2,28 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,91 (d,  $J = 13,1$  Hz, 2H), 1,60-1,77 (m, 3H), 1 0,19-1,38 (m, 4H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 486,2 (M+1); encontrado: 486,2,

20

25



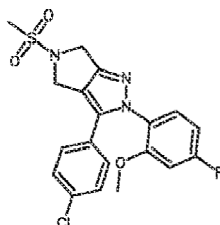
Cpd 69

30

35 Cpd69 :  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 2H), 6,74 - 6,80 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 1,96 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 447,1 (M+1); encontrado: 447,1.

35

40



Cpd 70

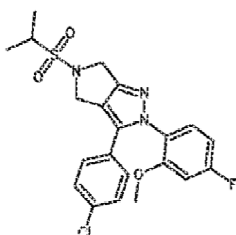
45

50

50 Cpd 70:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36 (dd,  $J = 8,6, 6,1$  Hz, 1H), 7,23 a 7,29 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,76 (td,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 10,2, 2,7$  Hz, 1H), 4,56-4,72 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 422,1 (M+1); encontrado: 422,1.

55

60



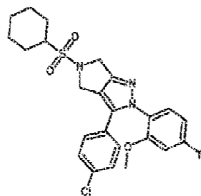
Cpd 71

65

ES 2 607 839 T3

Cpd 71:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36 (dd,  $J = 8,8, 6,1$  Hz, 1H), 7,22 a 7,29 (m, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,75 (td,  $J = 8,2, 2,8$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 10,2, 2,7$  Hz, 1H), 4,61-4,80 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (quin,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 450,1 (M+1); encontrado: 450,1.

5



Cpd 72

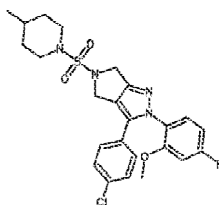
10

15

Cpd 72:  $^1\text{H}$  NMR (CHLOROFORM-d)  $\delta$ : 7,36 (dd,  $J = 8,6, 6,1$  Hz, 1H), 7,21 hasta 7,29 (m, 2H), 7,02 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,75 (td,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 10,4, 2,5$  Hz, 1H), 4,59-4,80 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,4 a 3,16 (m, 1H), 2,22 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,91 (d,  $J = 12,9$  Hz, 2H), 1,60-1,77 (m, 3H), 1,15-1,37 (m, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 490,1 (M+1); encontrado: 490,1.

20

25



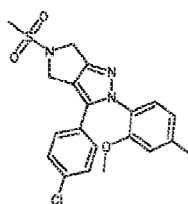
Cpd 73

30

35

Cpd 73:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,36 (dd,  $J = 8,6, 6,1$  Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,71-6,78 (m, 1H), 6,64 (dd,  $J = 10,1, 2,5$  Hz, 1H), 4,50-4,69 (m, 4H), 3,75 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,27 (qd,  $J = 12,3, 4,0$  Hz, 2H), 0,97 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 505,1 (M+1); encontrado: 505,1.

40



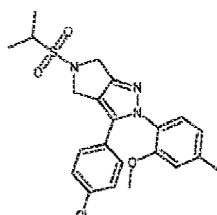
Cpd 74

45

50

Cpd 74:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,21 a 7,26 (m, 3H), 7,1 a 7,7 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,55-4,71 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 418,1 (M+1); encontrado: 418,1.

55



Cpd 75

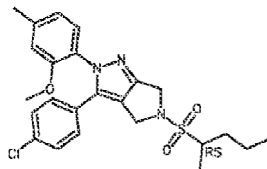
60

65

## ES 2 607 839 T3

Cpd **75**:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,24 (dd,  $J = 8,2, 5,9$  Hz, 3H), 7,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,61-4,80 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (dt,  $J = 13,7, 6,9$  Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI- MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 446,1 (M+1); encontrado: 446,1.

5

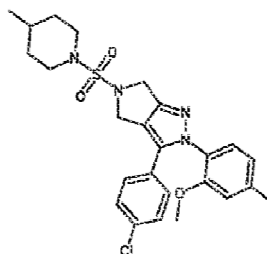


Cpd 76

15

Cpd **76**:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 a 7,26 (m, 3H), 7,1 a 7,7 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,63-4,77 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,16 a 3,26 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,96-2,07 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,42 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,31-1,40 (m, 1H), 0,93-1,00 (m, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 474,2 (M+1); encontrado: 474,2.

20



25

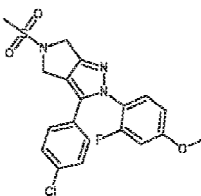
30

Cpd 77

Cpd **77**:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 a 7,26 (m, 3H), 7,00-7,07 (m, 2H), 6,83 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,51-4,68 (m, 4H), 3,75 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,78 a 2,90 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,49 (ddd,  $J = 14,3, 7,2, 3,5$  Hz, 1H), 1,20-1,34 (m, 2H), 0,97 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 501,2 (M+1); encontrado: 501,2.

35

40



45

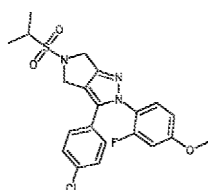
50

Cpd 78

Cpd **78**:  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,34 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,26 a 7,31 (m, 2H), 7,2 a 7,9 (m, 2H), 6,77 (ddd,  $J = 8,8, 2,7, 1,1$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 11,6, 2,8$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 422,1 (M+1); encontrado: 422,1.

55

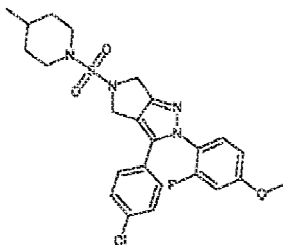
60



Cpd 79

Cpd 79:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,34 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,24 a 7,30 (m, 2H), 7,2 hasta 7,9 (m, 2H), 6,76 (ddd,  $J = 8,8, 2,7, 1,1$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 11,6, 2,5$  Hz, 1H), 4,70 (dd,  $J = 10,4, 1,5$  Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,38 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J = 7,1$  Hz, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 450,1 ( $M+1$ ); encontrado: 450,1.

5



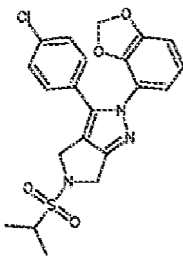
10

15

Cpd 80

Cpd 80:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,34 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,24 a 7,30 (m, 2H), 7,2 hasta 7,9 (m, 2H), 6,76 (ddd,  $J = 8,8, 2,7, 1,1$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 11,6, 2,8$  Hz, 1H), 4,59 (dd,  $J = 9,9, 1,5$  Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 2,78-2,91 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 2H), 0,97 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 505,1 ( $M+1$ ); encontrado: 505,1.

25



30

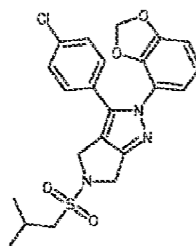
35

Cpd 81

Cpd 81:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,27-7,33 (m, 2H), 7,7 a 7,15 (m, 2H), 6,82-6,90 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,70 (d,  $J = 3,5$  Hz, 4H), 3,37 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ : 446,1 ( $M+1$ ); encontrado: 446,1.

40

45



50

55

Cpd 82

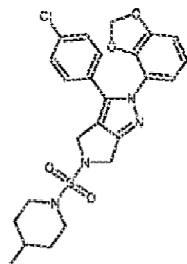
Cpd 82 :  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 a 7,25 (m, 2H), 7,1 a 7,7 (m, 2H), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,73 (dd,  $J = 6,3, 3,3$  Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,57 (d,  $J = 1,8$  Hz, 4H), 2,87 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,28 (dt,  $J = 13,3, 6,8$  Hz, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ : 460,1 ( $M+1$ ); encontrado: 460,1.

60



5

10



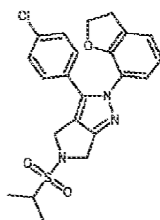
Cpd 83

15

Cpd 83:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,27-7,32 (m, 2H), 7,8 a 7,15 (m, 2H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,77-6,83 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,59 (d,  $J = 2,8$  Hz, 4H), 3,74 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 2,84 (td,  $J = 12,2, 2,4$  Hz, 2H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,42-1,57 (m, 1H), 1,19-1,33 (m, 2H), 0,96 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 501,1 ( $M+1$ ); encontrado: 501,1.

20

25



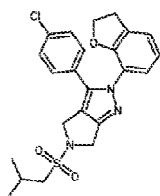
Cpd 84

30

35

Cpd 84:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,19-7,33 (m, 3H), 7,2 a 7,16 (m, 3H), 6,84-6,94 (m, 1H), 4,70 (d,  $J = 9,1$  Hz, 4H), 4,44 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,31-3,46 (m, 1H), 3,23 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 1,44 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 444,1 ( $M+1$ ); encontrado: 444,1.

40



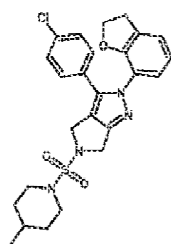
Cpd 85

45

50

Cpd 85:  $^1\text{H NMR}$  (cloroformo-d)  $\delta$ : 7,20 a 7,29 (m, 3H), 7,03-7,12 (m, 3H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 4,64 (d,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 4,44 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,23 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 2,94 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,35 (dt,  $J = 13,3, 6,6$  Hz, 1H), 1,14 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). ESI-MS ( $m/z$ ): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 458,1 ( $M+1$ ); encontrado: 458,1.

55



Cpd 86

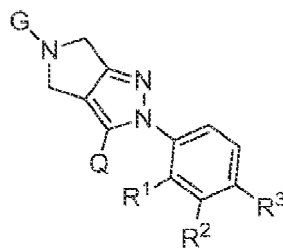
60

65

Cpd **86** :  $^1\text{H}$  NMR (cloroformo-d)  $\delta$ : 7.19 a 7.29 (m, 3H), 7.2 a 7.13 (m, 3H), 6.83-6.91 (m, 1H), 4.59 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 4.44 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2.83 (td, J = 12,2, 2,4 Hz, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.41-1.57 (m, 1H), 1.19-1.33 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 499,2 (M+1); encontrado: 499,2.

5 **[0084]** Los compuestos de la Tabla 1, ejemplificados en lo que sigue, se prepararon de acuerdo con los esquemas y ejemplos específicos descritos en el presente documento.

10 Tabla 1. Los compuestos de Fórmula (I)



Formula (I)

N° Comp	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	GRAMO
1	etilo	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> -butiloxi carboxilo
2	etilo	H	H	4-clorofenilo	metanosulfonilo
3	etilo	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo trifluorometilo
4	etilo	H	H	4-clorofenilo	piridina-3-ilo carbonilo
5	etilo	H	H	4-clorofenilo	piridina-4-ilo carbonilo
6	etilo	H	H	4-clorofenilo	carbonilo trifluorometilo
7	etilo	H	H	4-clorofenilo	piridina-2-ilo carbonilo
8	etilo	H	H	4-clorofenilo	carbonilo furano-2-ilo
9	etilo	H	H	4-clorofenilo	5-metilo, isoxazol-3-ilo carbonilo
10	etilo	H	H	4-clorofenilo	carbonilo metoximetilo
11	etilo	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> butiloxi carbonilamino metilcarbonilo
12	etilo	H	H	4-clorofenilo	metanosulfonilamino carbonilo de metilo
13	etilo	H	H	4-clorofenilo	trifluorometilo sulfonilamino metilcarbonilo
14	trifluorometilo	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> -butiloxi carbonilo
15	trifluorometilo	H	H	4-clorofenilo	metanosulfonilo
16	<b>dieciséis</b>	trifluorometilo	H	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
17	trifluorometilo	H	H	4-clorofenilo	4-metilfenilo sulfonilo
18	trifluorometilo	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> butiloxi carbonilamino metilcarbonilo
19	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> -butoxicarbonilo
20	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	metanosulfonilo
21	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	carbonilo trifluorometilo
22	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> butiloxi carbonilamino metilcarbonilo
23	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	3-cianofenilo
24	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	carbonilfenilo 4-metoxi
25	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	4-cianofenilo
26	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	4-(2-(4-ilo-morfolina)aminosulfonilo acetato)fenilo
27	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	2-cloro quinolina-6-ilo
28	metoxi	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> -butoxicarbonilo
29	metoxi	H	H	4-clorofenilo	<i>t</i> -butoxicarbonilo aminometilo carbonilo
30	metoxi	H	H	4-clorofenilo	metanosulfonilo
31	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
32	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo ciclopropilo
33	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
34	metoxi	H	H	4-clorofenilo	carbonilo dimetilamino
35	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
36	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2,2,2-sulfonilo trifluoroetilo
37	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo ciclohexilo
38	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2-(1 <i>H</i> -1,3-dioxo-isoindol-2-ilo) etilsulfonilo
39	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo fenilmetilo
40	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo ciclopentilo
41	metoxi	H	H	4-clorofenilo	1 (R, S) metilbutilo)sulfonilo
42	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2-(2,5-dioxo-pirrolidina-1-ilo) etilsulfonilo
43	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2-(feniloxi) etilo sulfonilo
44	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2-(sulfonilamino metano) etilsulfonilo
45	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2-(sulfonilamino isopropilo) etilsulfonilo

(continua)

5	46	metoxi	H	H	4-clorofenilo	2-(sulfonilamino dimetilamino) etilsulfonilo
	47	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	2-(metoxi carbonilo)sulfonilo de etilo
	48	metoxi trifluoro	H	H	4-clorofenilo	1,1-dioxido tetrahidro-tiofen-3(R,S)-ilo)sulfonilo
10	49	etoxi	H	H	4-clorofenilo	metanosulfonilo
	50	etoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	51	etoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo ciclopentilo
	52	etoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo ciclohexilo
15	53	etoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo fenilmetilo
	54	etoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
	55	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo azepan-1-ilo
	56	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dietilamino
20	57	metoxi	H	H	4-clorofenilo	4-metilo, piperidina-1-ilo sulfonilo
	58	metoxi	H	H	4-clorofenilo	4-(metoxi carbonilo) piperidina-1-ilo sulfonilo
	59	metoxi	H	H	4-clorofenilo	morfolina-4-ilo sulfonilo
	60	metoxi	H	H	4-clorofenilo	pirrolidina-1-ilo sulfonilo
25	61	metoxi	H	H	4-clorofenilo	(2S, 6S)-2,6-dimetilo sulfonilo morfolina-4-ilo
	62	metoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo piperidina-1-ilo
	63	isopropiloxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
30	64	metoxi	H	cloro	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	65	metoxi	H	cloro	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
	66	metilo	H	metoxi	4-clorofenilo	metanosulfonilo
	67	metilo	H	metoxi	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	68	metilo	H	metoxi	4-clorofenilo	sulfonilo ciclohexilo
35	69	metilo	H	metoxi	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
	70	metoxi	H	fluoro	4-clorofenilo	metanosulfonilo
	71	metoxi	H	fluoro	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	72	metoxi	H	fluoro	4-clorofenilo	sulfonilo ciclohexilo
40	75	metoxi	H	fluoro	4-clorofenilo	4-metilo piperidina-1-ilo sulfonilo
	74	metoxi	H	etilo	4-clorofenilo	metanosulfonilo
	75	metoxi	H	etilo	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	76	metoxi	H	metilo	4-clorofenilo	1 (R,S) metilbutilo)sulfonilo
45	77	metoxi	H	metilo	4-clorofenilo	4-metilo, piperidina-1-ilo sulfonilo
	78	fluoro	H	metoxi	4-clorofenilo	metanosulfonilo
	79	fluoro	H	metoxi	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	80	fluoro	H	metoxi	4-clorofenilo	4-metilpiperidina-1-ilsulfonilo
50	81	R <sup>2</sup> se toma con R <sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> están ambos unidos para formar <sup>1,3</sup> -benzodioxol-4-ilo	H		4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
55	82	R <sup>2</sup> se toma con R <sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> están ambos unidos para formar <sup>1,3</sup> -benzodioxol-4-ilo	H		4-clorofenilo	(2-metilo)sulfonilo propilo

60

65

(continua)

5	<b>83</b>	R <sup>2</sup> se toma con R <sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> están ambos unidos para formar <sup>1,3</sup> -benzodioxol-4-ilo	H		4-clorofenilo	4-Metilo piperidina-1-ilo sulfonilo
10	<b>84</b>	R <sup>2</sup> se toma con R <sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> están ambos unidos para formar <sup>2,3</sup> -dihydrobenzofuran-7-ilo	H		4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
15	<b>85</b>	R <sup>2</sup> se toma con R <sup>1</sup> y el anillo de fenol a la que R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> están unidos ambos para formar <sup>2,3</sup> -dihydrobenzofurano-7-ilo	H		4-clorofenilo	(2-Metilo)sulfonilo propilo
20	<b>86</b>	R <sup>2</sup> se toma con R <sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> están unidos ambos para formar <sup>2,3</sup> -dihydrobenzofurano-7-ilo	H		4-clorofenilo	4-metilo, piperidina-1-ilo sulfonilo
25	<b>87</b>	metoxi	H	H	4-clorofenilo	(3,5-dimetilo isoxazol-4-ilo)sulfonilo
	<b>88</b>	dimetilamino	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
	<b>89</b>	dimetilamino	H	H	4-clorofenilo	etilsulfonilo
	<b>90</b>	2,2,2-trifluoroetoxi	H	H	4-clorofenilo	dimetilaminosulfonilo
30	<b>91</b>	t-butoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
	<b>92</b>	metoxi	H	H	6-cloro piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>93</b>	metoxi	H	H	quinolina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
35	<b>94</b>	metoxi	H	H	6-metilo piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>95</b>	2,2-difluoroetoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
	<b>96</b>	metoxi	H	H	6-(oxi isopropilo) piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
40	<b>97</b>	metoxi	H	H	6-metoxi piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>87</b>	metoxi	H	H	4-clorofenilo	(3,5-dimetilo isoxazol-4-ilo)sulfonilo
	<b>88</b>	dimetilamino	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo isopropílico
45	<b>89</b>	dimetilamino	H	H	4-clorofenilo	etilsulfonilo
	<b>90</b>	2,2,2-trifluoroetoxi	H	H	4-clorofenilo	dimetilaminosulfonilo
	<b>91</b>	t-butoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
50	<b>92</b>	metoxi	H	H	6-cloro piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>93</b>	metoxi	H	H	quinolina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>94</b>	metoxi	H	H	6-Metilo piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>95</b>	2,2-difluoroetoxi	H	H	4-clorofenilo	sulfonilo dimetilamino
55	<b>96</b>	metoxi	H	H	6-(oxi isopropilo) piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico
	<b>97</b>	metoxi	H	H	6-metoxi piridina-3-ilo	sulfonilo isopropílico

60

65

Ejemplos biológicos

Ensayos in vitro

5 Ejemplos 1

Ensayo funcional: Antagonismo de canal de calcio de tipo N

10 **[0085]** Una línea celular estable (de hecho de los padres) de co-expresión de la  $\alpha_1$  (Cav2.2),  $\beta_3$  y  $\alpha_2\delta$  se utilizó subunidades de las subunidades de canales de calcio de tipo N. Estas células se cultivaron de forma rutinaria como monocapas en Dulbecco's Modified Eagle Medium que contiene baja glucosa suplementado con 10% de FBS, 2 mM L-glutamina, 100 IU/ml de penicilina, 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin, 400  $\mu$ g/ml de G418 y 200  $\mu$ g/ml de zeocina (relación de división = 1: 5). Las células se mantuvieron en 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Los compuestos de Fórmula (I) se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO de compuesto puro, si está disponible. De lo contrario, se utilizaron los 5 o 10 mM de soluciones madre de DMSO proporcionados en-casa.

20 **[0086]** Las respuestas de movilización de calcio para despolarización de KCl se evaluaron mediante la medición de la intensidad de calcio mediada por la señal fluorescente en presencia de BD tinte de ensayo de calcio (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.), utilizando un sistema funcional de detección de drogas (FDSS) por Hamamatsu Corporation (Bridgewater, NJ EE.UU.).

25 **[0087]** Veinticuatro horas antes del ensayo, las células se sembraron en 384 placas de pocillos recubiertas de poli-D-lisina (BD Biosciences) a una densidad de 5.000 células por pocillo en medio de cultivo y se hicieron crecer durante la noche en 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. En el día del ensayo, se retiraron los medios de crecimiento, y las células se cargaron con colorante de ensayo de calcio BD (BD Biosciences) durante 35 min a 37°C bajo 5% de CO<sub>2</sub> y después durante 25 min a temperatura ambiente. Utilizando el FDSS, las células se expusieron a los compuestos representativos de Fórmula (I) a concentraciones variables, y el calcio intracelular se midió durante 5 min antes de la adición de KCl 50 mM para 3 minutos adicionales de medición.

30 **Cálculos y fórmulas**

35 **[0088]** Valores IC<sub>50</sub> para los compuestos representativos de Fórmula (I) se determinaron a partir de experimentos de concentración-respuesta de seis puntos y representan la concentración de dicho compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta máxima. La intensidad de fluorescencia máxima (FI) obtenida tras la adición de KCl madre fue exportada desde el software FDSS y analizada adicionalmente utilizando GraphPad Prism 3,02 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, EE.UU.). Los datos se normalizaron a los recuentos medios máximos de los pocillos por cuadruplicado para cada condición en presencia de 50 mM KCl y para los recuentos promedio de mínimos en presencia de tampón. Curvas teóricas se generaron utilizando análisis de regresión no lineal de ajuste de curva sigmoideal de cualquiera de concentración-respuesta sigmoideal o de concentración-respuesta (pendiente variable), y los valores IC<sub>50</sub> con la curva de mejor ajuste determinado por GraphPad Prism. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Compuesto No	FDSS IC <sub>50</sub> ( m M)	% de inhibición (%) a 0,33 m M	% de inhibición (%) a 1 m M
1	0,180		
2	0,085		
3	0,150		
4	0,200		
5	0,200		
6	0,180		
7			58
8	0,600		
9			63
10	0,280		
11	0,100		
12	0,520		
13			59
14			60
15	0,280		
16	0,160		
17	0,300		
18	0,480		
19	0,300		
20	0,040		

ES 2 607 839 T3

(continua)

5	21	0,300		
	22	0,240		
	23			52
	24			64
10	25			57
	26			57
	27	0,093		
	28	0,073		
15	29	0,180		
	30	0,021		
	31	0,010	94	
	32	0,021		
	33	0,009		
20	34	0,170		
	35	0,027		
	36	0,015		
	37	0,016		
	38	0,053		
25	39	0,027		
	40	0,012		
	41	0,019	90	
	42	0,048		
30	43	0,100		
	44	0,009		
	45	0,013		
	46	0,005		
35	47	0,031		
	48	0,077		
	49	0,002		
	50	0,003		
	51	0,005		
40	52	0,002		
	53	0,007		
	54	0,002		
	55	0,007		
	56	0,003		
45	57	0,008	95	
	58	0,005		
	59	0,002		
	60	0,002		
50	61	0,005		
	62	0,004		
	63	0,003		
	64	0,033	86	
	65	0,150	74	
55	66		35	
	67	0,190	61	
	68	0,130	71	
	69	0,130	69	
60	70	0,075	74	
	71	0,021	91	
	72	0,095	82	
	75	0,024	93	
	74	0,047	82	
65	75	0,032	93	
	76	0,021	90	

(continua)

5	77	0,056	82	
	78	0,200	62	
	79	0,180	61	
	80	0,140	62	
10	81	0,020	89	
	82	0,028	87	
	83	0,020	92	
	84	0,010	94	
15	85	0,014	94	
	86	0,007	96	
	87	0,017	89	
	88	0,005	96	
	89	0,028	90	
20	90	0,085	80	
	91	0,063	87	
	92	0,016	86	
	93	0,100		
	94		46	
25	95	0,050	79	
	96	0,130	79	
	97	0,043	67	

Ejemplo 2

30 Ensayo de electrofisiología automatizado

35 **[0089]** Las células se cultivaron en matraces T175 a 50% -90% de confluencia. En el momento de uso, las células se trataron enzimáticamente con Detachin (Genlantis, San Diego, CA, EE.UU.), se centrifugaron, se aclararon, y se resuspendieron en medios 293 SFM II (Life Technologies, Grand Island, NY EE.UU.) suplementado con HEPES 25 mM (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO EE.UU.) a una concentración de  $2-3 \times 10^6$  células/ml. Las células se añaden a la estación de preparación de células automatizada en QPatch-HT (Sophion Biosciences, North Brunswick, NJ EE.UU.), y después de un período de recuperación de 10 a 30 minutos con agitación suave, se inició el protocolo de ensayo. Durante la preparación de células automatizada, se recogieron las células, se centrifugaron y se resuspendieron en una solución extracelular (EC) que contiene NaCl 132 mM, 1,8 mM  $\text{CaCl}_2$ , KCl 5,4 mM, 0,8 mM  $\text{MgCl}_2$ , glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM (pH = 7,4), ajustado con sacarosa a aproximadamente 315 mOsm. El QPlate se cebó con una solución intracelular que contiene 135 mM CsCl, 10 mM EGTA, 4 MgATP, 0,3 NaGTP, y HEPES 20 mM (pH = 7,2), se ajustó a aproximadamente 290 mOsm con agua desionizada y la solución CE. Las células se añadieron a los pocillos QPlate preparados por pipetas robóticas de QPatch-HT.

45 **[0090]** Para las células determinadas para estar en patch clamp de célula completa estable, la solución CE se sustituyó con una solución de bario (Ba)/triethylamonio (TEA) que contiene 140 mM de TEA-Cl, 10 mM  $\text{BaCl}_2$ , 0,8 mM  $\text{MgCl}_2$ , glucosa 10 mM y HEPES 10 mM (pH = 7,4). Concentraciones altas (40 mM) BaCl se hicieron con ajustes para TEA-Cl (90 mM) para mantener la osmolaridad. Desde un potencial de reposo de -80 mV, un tren de impulsos de despolarización (15 impulsos a 5 Hz, 20 mV) fue entregado a la célula una vez cada 30 segundos durante ocho trenes (4 min en total), y las corrientes resultantes se midieron durante un período de control (sin compuesto). Este protocolo se repitió para cada adición posterior de tampón de control con o sin compuesto (tres períodos de peaje, cada uno con cuatro trenes). La corriente generada en pulsos primero y quinto del último tren de cada período, en presencia de cada concentración de fármaco se normalizó a la corriente generada durante el período de control en los respectivos pulsos (que representan la estimulación de baja y alta frecuencia, respectivamente). Los datos de los períodos segundo y tercero de aplicación de drogas se analizaron para cada célula. Una adición final de la solución Ba/TEA contiene 60-100  $\mu\text{M}$   $\text{CdCl}_2$  se hizo para bloquear toda corriente de tipo N y poner a "cero" las corrientes para cada célula. Todas las adiciones de tampón/compuestos se hicieron usando una función de "escupir" del QPatch-HT, el cual añadió tres repeticiones de solución 5  $\mu\text{L}$  al inicio de cada período de registro.

60 **[0091]** Para examinar la inactivación en estado cerrado, las células se sometieron a un pulso de paso de despolarización de 50 mseg de activación de canales de -80 a +10 mV, seguido de un paso de no activación de 5 segundos a voltajes que van desde -130 hasta -60 mV en incrementos de 10 mV y después un paso 50-ms de -80 a +10 mV para evaluar la corriente restante. Las corrientes de impulso de tensión de activación se normalizaron al valor de pico del impulso de prueba después del paso -130 mV y el ajuste a una ecuación de Boltzman para obtener el  $V_{1/2}$ . Roscovitina (Sigma-Aldrich) se preparó como un archivo 100 mM en dimetilsulfóxido y se diluye a las



concentraciones de trabajo indicadas. La tetrandrina (Sigma-Aldrich) se preparó como una acción 4 mM en agua ácida (pH = 2,0) y después se diluyó a concentraciones de trabajo en la solución externa. ω-Conotoxin MVIIA (Sigma-Aldrich) se preparó como una solución madre de 0,3 ml/mg en agua, con 0,1% de albúmina de suero bovino V (Life Technologies). Los compuestos de Fórmula (I) se diluyeron primero en sulfóxido de dimetilo y después en 10 % de pluronic F-127 en agua (Life Technologies), se sonicó durante 1 min y se diluyó en tampón de EC. Vehículos de control se ejecutan en paralelo en todos los experimentos.

[0092] A menos que se indique lo contrario, las estadísticas de la comparación entre los resultados electrofisiológicos utilizó un análisis de varianza de una sola vía con la prueba la determinación de menos plazas de Fisher para la comparación por pares. Los datos resultantes se muestran en las Tablas 3 y 4, abajo.

Tabla 3.

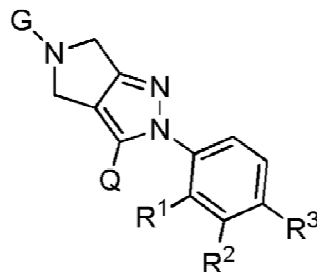
QPatch a baja frecuencia					
Nº Comp	% de inhibición a diversas concentraciones (µM)				
	0,03	0,05	0,1	0,25	1
2					-9
5				0	11
6					16
11				14	37
20					5
22					13
27					-1
28					25
30					28
31			11		
32	-6	10		57	74
33					74
35				22	
36				42	
37				61	
40				57	
41			7		80
44			-2		
45			26		
46			-8		
47			8		
49			18		
50			42		
51			37		
52			40		
54			36		
55			25		
56			28		
57					69
58			53		
59			28		
60			29		
61			53		
62			20		
64			12		
65			-8		
71			-30		
75			-34		
76					-3
81			-19		
82			4		
83			12		
84			-3		
85			13		
86			20		
87			31		
88			26		
89			10		
92			14		
95			-4		
97					40

Tabla 4.

QPatch a alta frecuencia					
Nº Comp	% de inhibición a diversas concentraciones (µM)				
	0,03	0,05	0,1	0,25	1
2					22
5				12	37
6					23
11				31	68
20					30
22					28
28					52
30					49
31			47		
32	-5	23		64	83
33					78
35				42	
	<b>0,03</b>	<b>0,05</b>	<b>0,1</b>	<b>0,25</b>	<b>1</b>
36				58	
37				75	
40				69	
41			40		91
44			-5		
45			26		
46			-6		
47			36		
49			22		
50			50		
51			47		
52			50		
54			46		
55			54		
56			36		
57					82
58			52		
59			51		
60			44		
61			50		
62			45		
64			24		
65			1		
71			1		
75			-28		
76					30
82			15		
83			27		
84			7		
85			37		
86			33		
87			49		
88			47		
89			34		
92			10		
95			23		
97					60

## Reivindicaciones

1 Un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

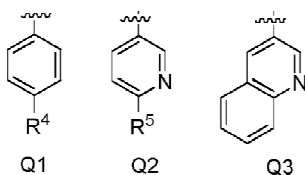
donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino, trifluorometoxi, flúor, y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno; o, R<sup>2</sup> se puede tomar con R<sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos para formar 2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, o fluoro;

Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;



donde

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, fluoro, y cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, cloro, y di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino;

G se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo (C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, 2,6-dimetilo-morfolina-4-ilo-sulfonilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>ariloxi(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminosulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-iso-indol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo) aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilaminometilo-carbonilo, trifluorometilsulfonilaminometililcarbonilo, trifluorometoxicarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo, piridinilcarbonilo, furanilcarbonilo, y 5- metilisoxazol-3-ilcarbonilo; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2 El compuesto de la reivindicación 1 en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino, y trifluorometoxi.

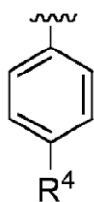
3 El compuesto de la reivindicación 2 en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, difluoroetoxi, dimetilamino, y trifluorometoxi.

4 El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, cloro, o fluoro.

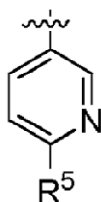
5 El compuesto de la reivindicación 1 en el que Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;

5

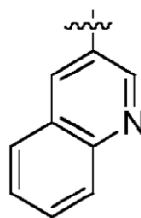
10



Q1



Q2



Q3

donde

15

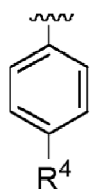
R<sup>4</sup> es cloro;R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, y cloro.

6 El compuesto de la reivindicación 5 en la que Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;

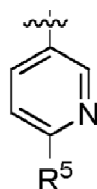
20

25

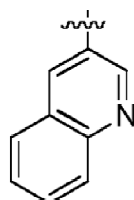
30



Q1



Q2



Q3

donde

35

R<sup>4</sup> es cloro;R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro.

40

45

7 El compuesto de la reivindicación 1 en la que G se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo (C<sub>1-4</sub>) alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino-sulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo en donde R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxi o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilsulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo, piridinilcarbonilo, y furanilcarbonilo.

50

55

8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que G se selecciona del grupo que consiste en metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo (C<sub>1-4</sub>) alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>) alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, 4-C<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>3-7</sub>Cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>)sulfonilo alquilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, (idotetrahidrotiofeno-3 1,1-bióxido ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilsulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfo-lin-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo, y piridinilcarbonilo.

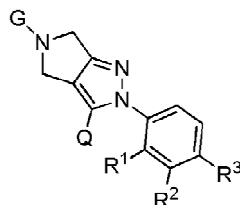
60

65

9 El compuesto de la reivindicación 8 en la que G se selecciona del grupo que consiste en 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, C<sub>6-10</sub>arilo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-4</sub>)alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidona-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo) alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo), C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>) -piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxycarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo,

morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilamino (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, y C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo.

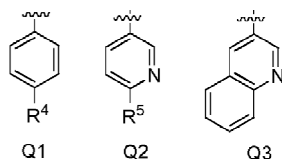
10 El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



Formula (I)

donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino, trifluorometoxi, flúor, y trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno; o, R<sup>2</sup> se puede tomar con R<sup>1</sup> y el anillo de fenilo al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos para formar 2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, o fluoro;  
 Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;

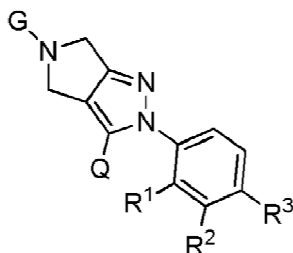


donde

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en cloro;  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de C<sub>1-4</sub>alcoxi y cloro;

G se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo, C<sub>6-10</sub>arilo (C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo), C<sub>6-10</sub>ariloxi (C<sub>1-4</sub>) alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino-sulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminosulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilamino (C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilsulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-(C<sub>1-4</sub>) alquilo-sulfonilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo)sulfonilo, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilsulfonilo, 4-(R<sup>6</sup>)-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo o C<sub>1-4</sub>alquilo; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi (C<sub>2-4</sub>)alquilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilaminometilo-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alcoxicarbonilo, piridinilcarbonilo, y furanilcarbonilo; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11 El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



Formula (I)

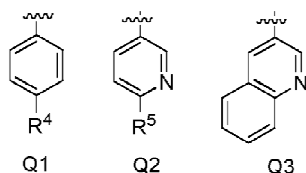
donde

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, di( $C_{1-4}$ alquilo)amino, trifluorometoxi, flúor, y trifluorometilo;

$R^2$  es hidrógeno; o,  $R^2$  se puede tomar con  $R^1$  y el anillo de fenilo al que  $R^1$  y  $R^2$  están unidos para formar 2,3-dihidrobzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

$R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, o fluoro;

Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;



donde

$R^4$  es cloro;

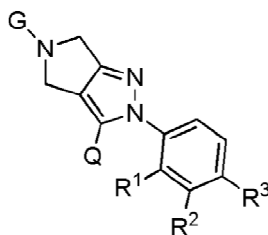
$R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de  $C_{1-4}$ alcoxi y cloro;

G se selecciona del grupo que consiste en metilfenilo, 2-cloro-quinolina-6-ilo,  $C_{6-10}$ arilo( $C_{1-4}$ )alquilsulfonilo,  $C_{6-10}$ ariloxi( $C_{1-4}$ )alquilsulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo-sulfonilo, 4- $C_{1-4}$ alcoxi( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquil)aminosulfonilamino( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alquilsulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidona-1-ilo-( $C_{1-4}$ ) alquilsulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo)sulfonilo,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquil)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-( $R^6$ )-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que  $R^6$  es  $C_{1-4}$ alcoxycarbonilo o  $C_{1-4}$ alquilo;

azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilsulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo, metoximetilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxycarbonilamino ( $C_{2-4}$ )alquilo-carbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxycarbonilaminometilo-carbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxycarbonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminocarbonilo,  $C_{1-4}$ alcoxycarbonilo, y piridinilcarbonilo;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



Formula (I)

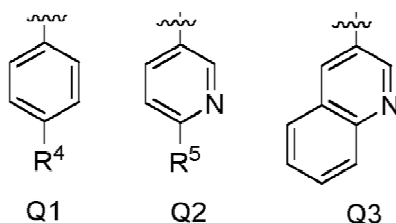
donde

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, difluoroetoxi, dimetilamino, y trifluorometoxi;

$R^2$  es hidrógeno; o,  $R^2$  se puede tomar con  $R^1$  y el anillo de fenilo al que  $R^1$  y  $R^2$  están unidos para formar 2,3-dihidrobzofurano-7-ilo o 1,3-benzodioxol-4-ilo;

$R^3$  es hidrógeno, metilo, cloro, o fluoro;

Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;



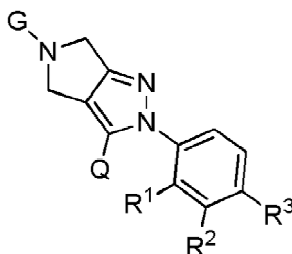
donde

$R^4$  es cloro;

$R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de  $C_{1-4}$ alcoxi y cloro;

G se selecciona del grupo que consiste en 2-cloro-quinolina-6-ilo,  $C_{6-10}$ arilo ( $C_{1-4}$ ) alquilsulfonilo,  $C_{6-10}$ ariloxi ( $C_{1-4}$ )sulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol- 4-ilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alcoxi ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquil)aminosulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alquilsulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo -sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquil)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-( $R^6$ )-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que  $R^6$  es  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo o  $C_{1-4}$ alquilo ; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetilmorfolina-4-ilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilamino ( $C_{2-4}$ ) carbonilo, y  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



Formula (I)

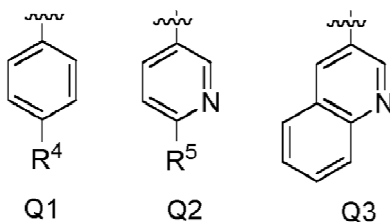
donde

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, difluoroetoxi, dimetilamino, y trifluorometoxi;

$R^2$  es hidrógeno;

$R^3$  es hidrógeno, metilo, cloro, o fluoro;

Q se selecciona del grupo que consta de Q1, Q2, y Q3;



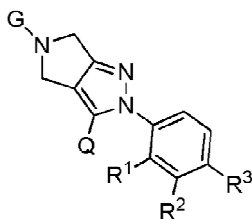
donde

$R^4$  es cloro;

$R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de  $C_{1-4}$ alcoxi y cloro;

G se selecciona del grupo que consiste en 2-cloro-quinolina-6-ilo,  $C_{6-10}$ arilo ( $C_{1-4}$ ) alquilsulfonilo,  $C_{6-10}$ ariloxi ( $C_{1-4}$ )sulfonilo, 3,5-dimetilisoxazol- 4-ilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alcoxi ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquil)aminosulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alquilsulfonilamino ( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 2,5-diona-pirrolidina-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo -sulfonilo, (2H)-1,3-diona-1H-isoindol-1-ilo-( $C_{1-4}$ )alquilo-sulfonilo, 1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilo, di( $C_{1-4}$ alquilo)aminosulfonilo, pirrolidina-1-ilo-sulfonilo, piperidina-1-ilo-sulfonilo, 4-( $R^6$ )-piperidina-1-ilo-sulfonilo en la que  $R^6$  es  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo o  $C_{1-4}$ alquilo ; azepan-1-ilo-sulfonilo, morfolina-4-ilo-sulfonilo, 2,6-dimetililmorfolina-4-ilo-sulfonilo,  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilamino ( $C_{2-4}$ )alquilo-carbonilo, y  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilo; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



Formula (I)

seleccionado del grupo que consiste en

terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-carboxilato; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-[(trifluorometilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(piridina-3-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(piridina-4-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(trifluoroacetil) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(furano-2-ilcarbonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-[(5-metilisoxazol-3-ilo) carbonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol ; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-5-(metoxiacetilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)ilo]-2-oxoetilo} carbamato; N-(2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)ilo]-2-oxoetilo) metanosulfonamida; N-(2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-etilfenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)ilo]-2-oxoetilo)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometilo)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-carboxilato; 3-(4-clorofenilo)-5-(metilsulfonilo)-2-[2-(trifluorometilo)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometilo)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-5-[(4-metilfenilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometilo)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometilo)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]-2-oxoetilo} carbamato;

terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-carboxilato; 3-(4-clorofenilo)-5-(metilsulfonilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-5-(trifluoroacetil)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]-2-oxoetilo} carbamato; 3-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)ilo] benzonitrilo; 4-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] benzoato; 4-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)ilo] benzonitrilo; 4-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]-N-(2-morfolina-4-ilo-etilo) bencenosulfonamida; 2-cloro-6-[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] quinolina;

terc-butilo 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H) -carboxilato;

terc-butilo {2-[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo]-2-oxoetilo} carbamato;

3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

3-(4-clorofenilo)-5-(ciclopropilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H) sulfonamida;

3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H) carboxamida;

3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol ;

3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 2-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo)-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona; 5-(bencilsulfonilo)-3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

3-(4-clorofenilo)-5-(ciclopropilsulfonilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metilbutilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol; 1-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo) pirrolidona lidine-2,5-diona;

3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(2-fenoxietilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrollo [3,4-c] pirazol;

N-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo) metanosulfonamida;

N-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo) pro- panel-2-sulfonamida;

N'-(2-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrollo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] etilo)-N, N-



dimetilsulfamida;

Metilo 3-[[3-(4-clorofenilo)-2-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] propanoato;

- 5 3-(4-clorofenilo)-5-[(1,1-diox-(idotetrahidrotiofeno-3-ilo)sulfonilo] 2-[2-(trifluorometoxi)fenilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3, 4-c] pirazol;
- 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclopentilsulfonilo)-2-(2-etoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(2-etoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 10 5-(bencilsulfonilo)-3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 3-(4-clorofenilo)-2-(2-etoxifenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H) sulfonamida;
- 5-(azepan-1-ilsulfonilo)-3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 3-(4-clorofenilo)-N,N-dietilo-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H) sulfonamida;
- 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- 15 Metilo 1-[[3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-ilo] sulfonilo] piperidina-4-carboxilato de metilo;
- 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(morfolina-4-ilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(pirrolidina-1-ilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-5-[[2S, 6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-ilo] sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo) pirrolo 2,4,5,6-tetrahidro- [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-(piperidina-1-ilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2-[2-(1-metilo-etoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H) -sulfonamida; 2-(4-cloro-2-metoxifenilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 2-(4-cloro-2-metoxifenilo)-3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-sulfonamida; 3-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(4-metoxi-2-metilfenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5(4H)-sulfonamida; 3-(4-clorofenilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-5-(ciclohexilsulfonilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(4-fluoro-2-metoxifenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-(metilsulfonilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-[(1-metilbutilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-metoxi-4-metilfenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 2-(1,3-benzodioxol-4-ilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 2-(1,3-benzodioxol-4-ilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(2-metilpropilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 2-(1,3-benzodioxol-4-ilo)-3-(4-clorofenilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-7-ilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3, 4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-7-ilo)-5-[(2-metilpropilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3, 4-c] pirazol; 3-(4-clorofenilo)-2-(2,3-dihidro-1-benzofurano-7-ilo)-5-[(4-metilpiperidina-1-ilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidro - pirrolo [3,4-c] pirazol 3-(4-clorofenilo)-5-[(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)sulfonilo]-2-(2-metoxifenilo) 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol; 2-[3-(4-clorofenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] -5,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-2 (4H)-ilo]-N,N-dimetilo-anilina; 2-[3-(4-clorofenilo)-5-(etilsulfonilo)-5,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-2 (4H)-ilo]-N,N-dimetilanilina; 3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol 5 (4H)-sulfonamida; 2-(2-terc-butoxifenilo)-3-(4-clorofenilo)-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-5 (4H)-sulfonamida; 3-(6-cloropiridin-3-ilo)-2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol ;
- 3-(2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahydropyrro lo [3,4-c] pirazol-3-ilo)quinolina; 2-(2-metoxifenilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo]-3-(6-metilpiridin-3-ilo) 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol ;
- 3-(4-clorofenilo)-2-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-N,N-dimetilo-2,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol 5 (4H) sulfonamida; 2-(2-metoxifenilo)-3-[6-(1-metilo-etoxi) piperidina-3-ilo]-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6 tetrahidropirrolo [3, 4-c] pirazol;
- 55 2-(2-metoxifenilo)-3-(6-metoxipiridin-3-ilo)-5-[(1-metiletilo)sulfonilo] 2,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol;
- y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 14 y al menos uno de un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.