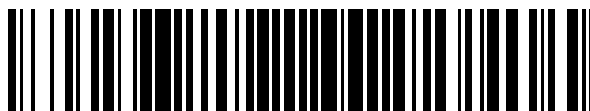


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 895**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/34</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 249/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4436</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4025</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2014 PCT/GB2014/050043**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108679**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2014 E 14700111 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2943483**

54 Título: **Derivados de bencilamina**

30 Prioridad:

**08.01.2013 GB 201300304**  
**08.01.2013 US 201361750074 P**  
**14.08.2013 US 201361865732 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2017**

73 Titular/es:

**KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED**  
**(100.0%)**  
**Building 227 Tetricus Science park**  
**Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, GB**

72 Inventor/es:

**ALLAN, CHRISTINE ELIZABETH;**  
**BATT, ANDRZEJ ROMAN;**  
**DAVIE, REBECCA LOUISE;**  
**EDWARDS, HANNAH JOY;**  
**EVANS, DAVID MICHAEL y**  
**PETHEN, STEPHEN JOHN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 623 895 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).

**Derivados de bencilamina****DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a derivados de bencilamina y a composiciones farmacéuticas que los contienen y a los usos de dichos derivados.

**Antecedentes de la invención**

10 Los derivados de bencilamina de la presente invención son inhibidores de la calicreína plasmática y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

15 La calicreína plasmática es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas a partir de cininógenos (véase K. D. Bhoola et al., "Kallikrein–Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, pág. 483–493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein–kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, pág. 234–250, 2009; K. D. Bhoola et al., *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1; y D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein–kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665–677). Es un miembro esencial de la cascada intrínseca de la coagulación de la sangre aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradicinina o escisión enzimática. La precalicreína plasmática está codificada por un solo gen y se sintetiza en el hígado. Es secretada por los hepatocitos como una precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo heterodimérico unido a cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de receptores acoplados a proteína G y antagonistas de cininas (tales como antagonistas de bradiquinina) se han investigado anteriormente como agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de una serie de trastornos (F. Marceau y D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845–852).

30 Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la serpin C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la esterasa C1 sufren angioedema hereditario (AEH), que produce hinchazón intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante episodios agudos contienen niveles altos de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor grande de la proteína calicreína plasmática trata eficazmente el AEH mediante la prevención de la liberación de bradicinina que causa un incremento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), un inhibidor de la calicreína plasmática para el tratamiento del angioedema hereditario y la prevención de la pérdida de sangre en la cirugía cardiotorácica con bombeo " *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, pág. 1187–99).

45 El sistema de calicreína-quinina plasma es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a disfunciones vasculares de la retina en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, pág. 1590–98). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática ASP-440 mejoró tanto las anomalías de permeabilidad vascular de la retina como del flujo sanguíneo de la retina en ratas diabéticas. Por lo tanto un inhibidor de la calicreína plasmática debe tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y edema macular diabético.

50 Otras complicaciones de la diabetes, tales como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas las cuales están asociadas con la calicreína plasmática, también pueden considerarse objetivos para un inhibidor de la calicreína plasmática.

55 Anteriormente se han descrito inhibidores de molécula pequeña y sintéticos de la calicreína plasmática, por ejemplo por en Garrett et al. ("Peptide aldehyde...." *J. Peptide Res.* 52, pág. 62–71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, pág. 692–700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein", documento WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors", documento WO92/04371), D. M. Evans et al. (*Immunopharmacology*, 32, pág. 115–116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors". Documento WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, pág. 1929–34 (1994)), Kettner et al. (documento US 5,187,157), N. Teno et al. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, pág. 1079–1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, pág. 2034–2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure–activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, pág. 1964–72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin–like serine protease inhibitors and their preparation and use", documento

WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, pág. 545–553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein", documento WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors", documento WO2011/118672), Sinha et al. ("Prodrugs of inhibitors of plasma kallikrein", documento WO2012/142308) y Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162 (7), 1639–1649). Asimismo, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) describen análogos peptídicos ciclados que son inhibidores de plasmina humana y la calicreína plasmática.

Hasta la fecha, no se ha aprobado ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la calicreína plasmática para uso médico. Las moléculas descritas en la técnica conocida sufren limitaciones, tales como mala selectividad sobre enzimas relacionadas, tales como KLK1, trombina y otras proteasas de serina, y escasa disponibilidad oral. Los inhibidores proteicos grandes de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se ha notificado para Ecallantide. Por lo tanto sigue existiendo una necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, la gran mayoría de las moléculas en la técnica conocida cuentan con una funcionalidad de amidina o guanidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden tener limitada la permeabilidad intestinal y, por tanto, la disponibilidad oral. Por ejemplo, Tamie J. Chilcote y Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema", ARVO 2012 6–9 de mayo de 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentación 2240) han informado de que ASP-440, una benzamidina, tiene una disponibilidad oral escasa. Adicionalmente se ha notificado que la absorción se puede mejorar mediante la creación de un profármaco, tal como ASP-634. Sin embargo, es bien sabido que los profármacos pueden sufrir varios inconvenientes, por ejemplo, mala estabilidad química y potencial toxicidad por el vehículo inerte o por metabolitos inesperados.

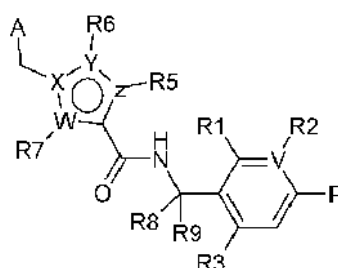
Solo hay algunos informes de inhibidores de la calicreína plasmática que no cuentan con funcionalidades guanidina o amidina. Por ejemplo, BioCryst Pharmaceuticals Inc. han informado del descubrimiento de BCX4161, que es un derivado de bencilamina ([http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr.\\_Yarlagadda\\_S.\\_Babu\\_Ph.D.\\_Drug\\_Discovery.pdf](http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr._Yarlagadda_S._Babu_Ph.D._Drug_Discovery.pdf)). Los datos relativos a su exposición oral en ratas se notifican en su actualización de Resultados económicos y corporativos del segundo trimestre de 2010. Se ha notificado eficacia oral en un modelo de rata, pero a la dosis relativamente alta de 100 mg/kg. Otro ejemplo es Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein", documento WO2012/017020), which describen compuestos que presentan una funcionalidad amino-piridina. La eficacia oral en un modelo de rata se demuestra a las dosis relativamente altas de 30 mg/kg y 100 mg/kg, pero no se indica el perfil farmacocinético. Por lo tanto, aún no se sabe si tales compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica.

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

## Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una serie de derivados de bencilamina que son inhibidores de la calicreína plasmática. Estos compuestos demuestran una buena selectividad por la calicreína plasmática y son potencialmente útiles en el tratamiento de alteración de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular, el angioedema hereditario, la diabetes, la pancreatitis, la hemorragia cerebral, neuropatías, miocardiopatías, neuropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, el choque séptico, la hipotensión, cáncer, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la cirugía de derivación cardiopulmonar y las hemorragias postoperatorias. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas de los inhibidores, a composiciones para su uso como agentes terapéuticos y a estas composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



en la que

V se selecciona entre C y N, tal que el anillo aromático que contiene V es fenilo o piridina;

5 R2 está ausente cuando V es N; o, cuando está presente, R2 se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

R1 y R3 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

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

en la que

R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>;

15 P es -C(R10)(R11)NH<sub>2</sub>;

R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo;

20 R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

A se selecciona de morfolina ligada a N, arilo, heteroarilo,

25 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alcoxi C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>, OH, CN, CF<sub>3</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, H(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CON(R<sub>12</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, flúor y -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

30 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono; donde cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

un éter cíclico es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

35 alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, flúor y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

40 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -morfolinilo, -piperidinilo, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

45 arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>

50 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR<sub>12</sub>, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

55 heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR<sub>12</sub>, S y O; en el que el heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

60 R12 y R13 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo; o R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles

65 R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un 7 miembros de anillo heterocíclico de 4, 5, 6 miembros o que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlace y puede estar sustituido opcionalmente con oxo;

en la que  
cuando R5, R6 y R7 están ausentes o son H:

bien:

R10 y R11 forman juntos un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

o

A es arilo y arilo es fenilo, bifenilo o naftilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12R13</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>14R15</sub>; en la que

arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, en la que arilo<sup>b</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12R13</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12R13</sub>; y heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR<sub>12</sub>, S y O, en la que heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12R13</sub>, CF<sub>3</sub> y -NR<sub>12R13</sub>;

o

A es heteroarilo y heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR<sub>12</sub>, S y O, en la que heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>12</sub> CONR<sub>12R13</sub>; en la que

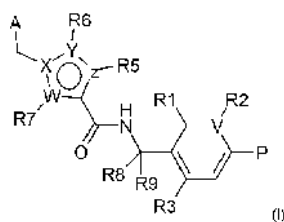
arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; en la que arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12R13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14R15</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12R13</sub>; y heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR<sub>12</sub>, S y O; en el que el heteroarilo<sup>b</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12R13</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12R13</sub>;

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

También se describe un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención engloba todas dichas formas solvatadas.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I):



en la que A, W, X, Y, Z, V, P, R1, R2, R3, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se ha definido anteriormente, con la condición de que debe estar presente al menos uno de R5, R6 y R7 y se selecciona independientemente de entre alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:

R1 es H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>;

R2 es H o F si V es C; o R2 está ausente si V es N; y

R3 es H o CH<sub>3</sub>;

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

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:

5

W es C;

X es N;

10 Y es C;

Z es C;

15 R5 es H;

R6 y R7 son CH<sub>3</sub>;

R8 and R9 son H; y

20 R10 y R11 son ambos H o juntos forman un anillo de ciclopropano;

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

25 En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:

W es C;

X es N;

30 Y es C;

Z es C;

35 R5 es H;

R6 y R7 son CH<sub>3</sub>;

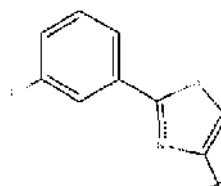
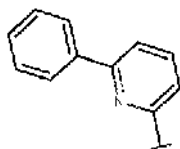
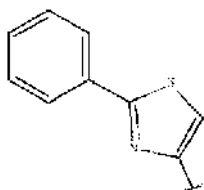
R8 and R9 son ambos H;

40

R10 y R11 son ambos H o juntos forman un anillo de ciclopropano; y

A se selecciona de:

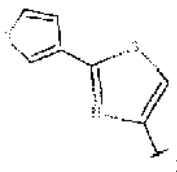
45



50

y

55



60

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

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:

65

R1 es H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>;

R2 es H o F si V es C; o R2 está ausente si V es N; y

R3 es H o CH<sub>3</sub>;

5 W es C;

X es N;

Y es C;

10 Z es C;

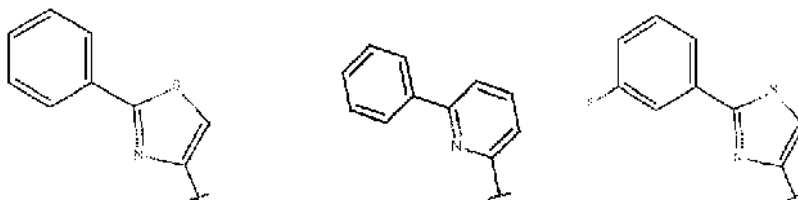
R5 es H;

15 R6 y R7 son CH<sub>3</sub>;

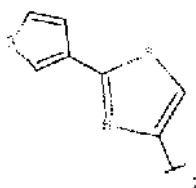
R8 and R9 son ambos H;

R10 y R11 son ambos H o juntos forman un anillo de ciclopropano; y

20 A se selecciona de:



30 y



35

40 y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:

45 V es C;

R1 es H o CH<sub>3</sub>;

R2 es H o F;

50 R3 es H o CH<sub>3</sub>;

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

55 R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan, independientemente, de H y alquilo;

R8 and R9 son ambos H;

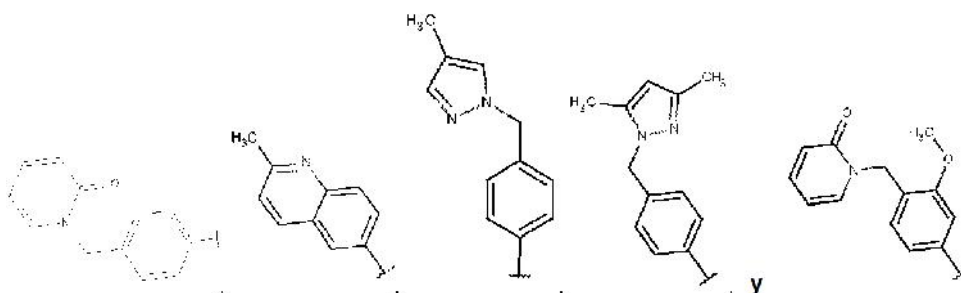
R10 y R11 juntos forman un anillo de ciclopropano; y

60 A se selecciona de:

65

ES 2 623 895 T3

5



10

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:

15

- V es C;
- R1 es H o CH<sub>3</sub>;
- R2 es H;
- R3 es H o CH<sub>3</sub>;

20

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

25

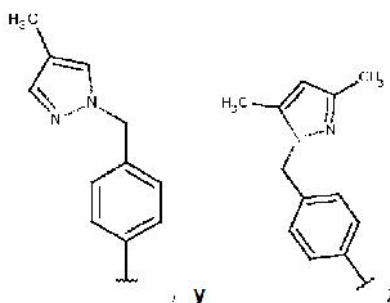
R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>;

30

- R8 and R9 son ambos H;
- R10 y R11 son ambos H o juntos forman un anillo de ciclopropano; y

A se selecciona de:

35



40

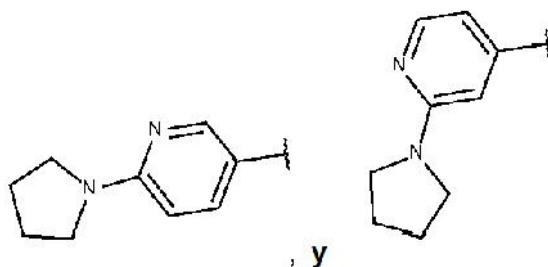
45

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

50

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona de:

55

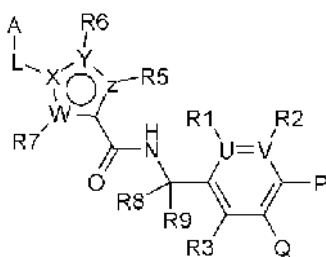


60

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (II):

65





5

10

en la que

15 U y V se seleccionan, independientemente, de entre C y N, de tal manera que el anillo aromático que contiene U y V es fenilo, piridina o pirazina;

R1 está ausente cuando U es N;

20 R2 está ausente cuando V es N;

o, cuando está presente, R1 y R2 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

R3 se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

25

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

30

R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>;

u, opcionalmente, cuando Y y/o Z es C, R5 y R6 pueden formar juntos un anillo aromático, que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos seleccionados de entre N, O o S, fusionados al anillo aromático heterocíclico de cinco miembros que contiene W, X, Y y Z; en el que el bicyclo fusionado aromático resultante puede estar, opcionalmente, monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

35

P y Q son, independientemente, H o -C(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>)NH<sub>2</sub>;

40 R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo;

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

45 L es un enlazador seleccionado de entre un enlace covalente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-10</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-, -CO- y -SO<sub>2</sub>-;

A se selecciona de morfolina ligada a N, arilo y heteroarilo;

50 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, H(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CON(R<sub>12</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, flúor y -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

55 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono; donde cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

un éter cíclico es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

60

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, flúor y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

65 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -morfolinilo, -piperidinilo, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -COR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13

5 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

15 heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; en el que el heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

R12 y R13 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo;

20 R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un 7 miembros de anillo heterocíclico de 4, 5, 6 miembros o que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlace y puede estar sustituido opcionalmente con oxo;

en la que

25 cuando R5, R6 y R7 están ausentes o son H:

bien:

R10 y R11 forman juntos un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

30 o  
A es arilo y arilo es fenilo, bifenilo o naftilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR12, -CONR12R13 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR14R15; en la que

35 arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, en la que arilo<sup>b</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13; y heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O, en la que heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y -NR12R13;

o

45 A es heteroarilo y heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O, en la que heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12 CONR12R13; en la que

50 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; en la que arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR12, -CONR12R13, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR14R15, CF<sub>3</sub> y NR12R13; y

heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; en el que el heteroarilo<sup>b</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

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

60 La presente invención comprende también los siguientes aspectos y combinaciones de los mismos:

V se selecciona entre C y N, tal que el anillo aromático que contiene V es fenilo o piridina.

En una realización, V es N de forma tal que el anillo aromático que contiene V es piridina.

65 En una realización, V es C de forma tal que el anillo aromático que contiene V es fenilo.

En una realización preferida U es C.

R2 está ausente cuando V es N.

- 5 R1 y, cuando está presente, R2, se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>.

En una realización, R1 y, cuando está presente, R2, se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, alcoxi, halo y CF<sub>3</sub>.

- 10 En una realización, R1 y, cuando está presente, R2, se seleccionan, independientemente, de entre H, metilo, metoxi, Cl, F y CF<sub>3</sub>.

En una realización, R1 se selecciona de entre H, metilo, metoxi, Cl, F y CF<sub>3</sub>.

- 15 En una realización, R1 se selecciona de entre alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>.

En una realización, R1 se selecciona de entre H y metilo.

En una realización más preferida R1 es H.

- 20 En una realización, cuando está presente, R2 se selecciona de entre H, metilo, metoxi y F.

En una realización preferida, cuando está presente, R2 es H.

- 25 R3 se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

En una realización, R3 se selecciona de entre H y alquilo.

En una realización, R3 se selecciona de entre H y metilo.

- 30 En una realización más preferida R3 es H.

En una realización, cuando R2 está presente, R1 se selecciona de entre H, metilo, metoxi, Cl, F y CF<sub>3</sub>; R2 es H; y R3 se selecciona de entre H y metilo.

- 35 En una realización, R2 está presente y R1, R2 y R3 son H.

En una realización, R1 y R3 son metilo.

- 40 En una realización, cuando R2 está presente, R1 y R3 son metilo; y R2 es H.

En una realización preferida, R1 es metilo.

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

En una realización, W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, de C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros.

- 50 En una realización, W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, de C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z se selecciona de entre pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol.

En una realización preferida, X es N.

- 55 En una realización, W es C, X e Y son N y Z es C o N.

En una realización, X e Y son N y W y Z son C.

En una realización, X, Y y Z son N y W es C.

- 60 En una realización más preferida, X es N y W, Y y Z son C.

R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>.

- 65 En una realización, R5 está ausente o se selecciona de entre H, alquilo, CF<sub>3</sub> y arilo.

En una realización, R5 está ausente o se selecciona de entre H, metilo CF<sub>3</sub> y fenilo.

En una realización preferida, R5 es H.

- 5 En una realización, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan, independientemente, de entre H, alquilo, arilo y CF<sub>3</sub>.

En una realización, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan, independientemente, de entre H, metilo, etilo, n-propilo, fenilo y CF<sub>3</sub>.

- 10 En una realización preferida, R6 y R7 son metilo.

En una realización, X e Y son N, W y Z son C, y R5 y R7 son H.

- 15 En una realización, X, Y y Z son N, W es C, y R7 es H.

En una realización preferida, X es N, W, Y y Z son C, R5 es H, y R6 y R7 son metilo.

- 20 R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un 7 miembros de anillo heterocíclico de 4, 5, 6 miembros o que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlace y puede estar sustituido opcionalmente con oxo.

En una realización preferida, P es -C(R10)(R11)NH<sub>2</sub> y Q es H.

- 25 R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo. En una realización, R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo ciclopropilo.

- 30 En una realización, R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y metilo o juntos pueden formar un anillo ciclopropilo.

En una realización preferida, R8 y R9 son H.

- 35 R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo o un éter cíclico.

En una realización, R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo ciclopropilo.

- 40 En una realización, R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y metilo o juntos pueden formar un anillo ciclopropilo.

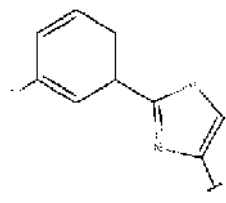
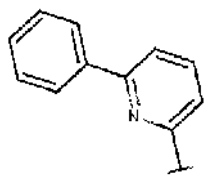
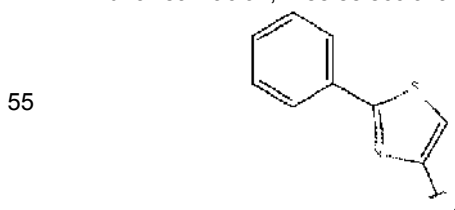
En una realización preferida, R10 y R11 son H.

- 45 En una realización preferida, L es metileno.

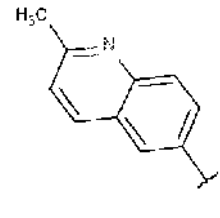
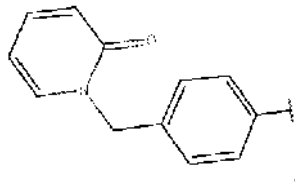
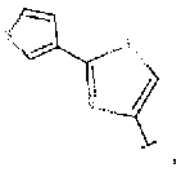
A se selecciona de morfolina ligada a N, arilo y heteroarilo.

En una realización, A se selecciona de entre arilo y heteroarilo.

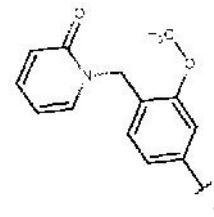
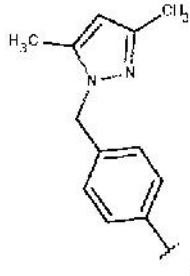
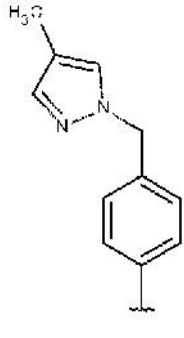
- 50 En una realización, A se selecciona de:



5



10

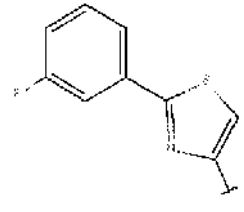
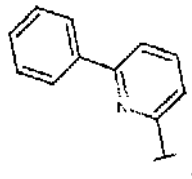
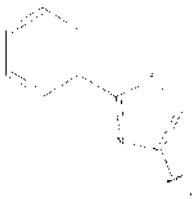


15

20

y

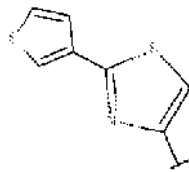
25 En una realización, A se selecciona de:



30

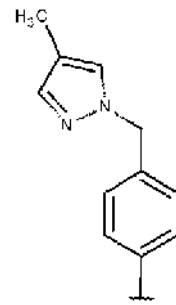
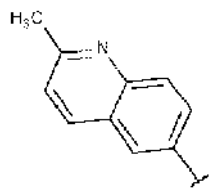
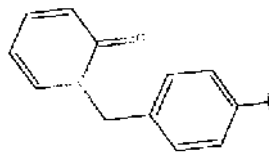
35 y

40



45 En una realización, A se selecciona de:

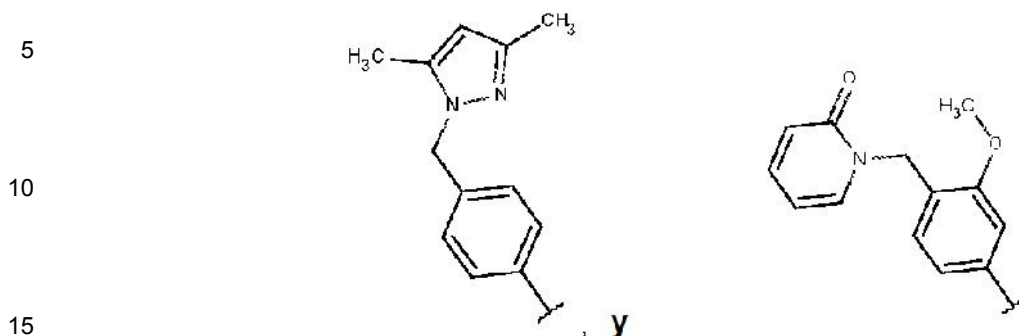
50



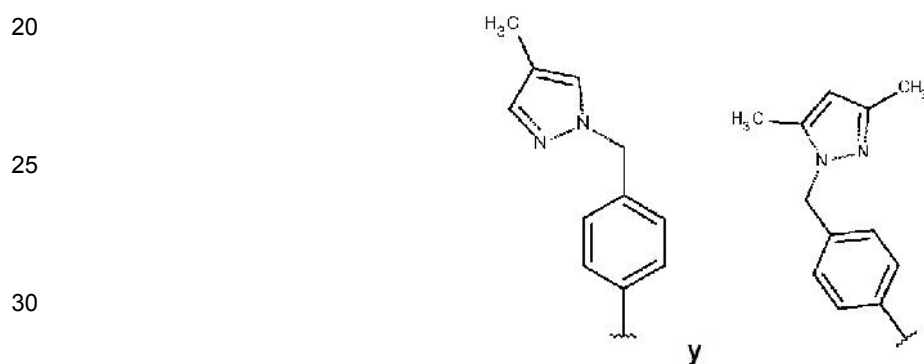
55

60

65



En un aspecto, R5, R6 y R7 están ausentes o H; y A se selecciona de entre:



En un aspecto preferido, A es:



En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado de entre:

- 45
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 50 4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(6-fenil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[2-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1 H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 6-(aminometil-piridin-3-ilmetil)-mida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 55 4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 4-aminometil-2-cloro-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-trifluorometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metoxi-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 60 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 65 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-aminometil-2-dimetil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-2,6-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-3-fluoro-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

### Aplicaciones terapéuticas

- 45 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la calicreína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de estados patológicos para los que el exceso de actividad de la calicreína plasmática es un factor causal.
- Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en medicina. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.
- 50 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.
- 55 También se divulga un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).
- 60 En un aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona de enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de la calicreína plasmática e incluyen alteración de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia posterior a cirugía.
- 65

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

### Terapia de combinación

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. Entre las terapias de combinación adecuadas se incluyen un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF),  $\alpha_1\beta$ -integrina, esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Entre los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que se pueden  
10 combinar con los compuestos de la presente invención se incluyen los divulgados en el documento EP2281885A y por S. Patel en Retina, 2009 Jun;29 (6 Suppl):S45-8.

15 Cuando se emplea terapia de combinación, los compuestos de la presente invención y dichos agentes de combinación pueden existir en las mismas o diferentes composiciones farmacéuticas y pueden administrarse por separado, secuencialmente o simultáneamente.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con el tratamiento con láser de la retina. Se conoce la combinación de la terapia con láser con inyección intravítrea de un inhibidor de VEGF para el tratamiento del edema macular diabético (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema" .Ophthalmology. 27 April 2010).  
20

### Definiciones

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

- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono ( $C_1-C_{10}$ ) o de hasta 6 átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ) o de hasta 4 átomos de carbono ( $C_1-C_4$ ). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos,  $C_1$ -metilo,  $C_2$ -etilo,  $C_3$ -propilo y  $C_4$ -n-butilo.  
30
- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono ( $C_3-C_{10}$ ) o de hasta 7 átomos de carbono ( $C_3-C_7$ ) o de hasta 4 átomos de carbono ( $C_3-C_4$ ). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos,  $C_3$ -iso-propilo,  $C_4$ -sec-butilo,  $C_4$ -iso-butilo,  $C_4$ -terc-butilo y  $C_5$ -neo-pentilo.

35 cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

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

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ) o de entre 1 y 4 átomos de carbono ( $C_1-C_4$ ). Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a los mismos,  $C_1$ - metoxi,  $C_2$ -etoxi,  $C_3$ -n-propoxi y  $C_4$ -n-butoxi.  
40
- grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono ( $C_3-C_6$ ) o de entre 3 y 4 átomos de carbono ( $C_3-C_4$ ). Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a los mismos,  $C_3$ -iso-propoxi y  $C_4$ -sec-butoxi y terc-butoxi.

45 cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

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

50 Cicloalquilo es como se ha definido anteriormente. Cicloalquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre los indicados anteriormente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 7 átomos de carbono o de 3 a 6 átomos de carbono o de 3 a 5 átomos de carbono o de 3 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

55 Arilo es como se ha definido anteriormente. Típicamente, arilo estará sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre los indicados anteriormente. Entre los ejemplos de grupos arilo adecuados se incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente). Preferiblemente, arilo se selecciona de entre fenilo, fenilo sustituido (sustituido como se ha indicado anteriormente) y naftilo.  
60

Heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados se incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo ( opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente). Preferentemente, heteroarilo se  
65 selecciona de entre piridilo, benzotiazol, indol, N-metilindol, tiazol, tiazol sustituido, tiofenilo, furilo, pirazina, pirazol, pirazol sustituido, quinolona y quinolona sustituido; en los que los sustituyentes son como se ha indicado anteriormente.



El término "ligado a N", tal como en "morfolina ligada a N", significa que el grupo morfolinilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo

- 5 El término "ligado a O", tal como en "residuo de hidrocarburo ligado a O", significa que el residuo de hidrocarburo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

En grupos tales como –COOR<sub>12</sub>, "-" indica el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

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

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

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

- 30 "Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en `The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª ed. pág. 561–585 (2003) y en F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

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

- 40 Cuando existen compuestos de la invención en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitaciones, las formas *cis* y *trans*, las formas *E* y *Z*; las formas *R*, *S* y *meso*, las formas ceto y enol. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas dichas formas isoméricas, incluyendo formas racémicas y otras mezclas de las mismas. En su caso, dichos isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). En su caso, dichos isómeros se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

- 45 En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento al "tratamiento" incluyen referencias a tratamientos curativos, paliativos y profilácticos.

### **Procedimientos generales**

- 50 Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a lo largo del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma farmacéutica y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención que puede impartir una característica funcional (es decir, control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcional (es decir, auxiliar de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

- 65 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como un sólido o líquido, tal como un comprimido, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán evidentes con facilidad para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

20 Las formulaciones parenterales son, típicamente, soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, excipientes tales como azúcares (incluyendo glucosa, manitol, sorbitol, etc. pero sin restringirse a las mismas), sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de un modo más adecuad en forma de una solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse junto con un vehículo adecuado tale como agua estéril sin pirógenos.

25 Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (por ejemplo, ácido poliláctico, polilactida, polilactida-co-glicólido, policapro-lactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones se pueden administrar mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

30 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, pueden conseguirse con facilidad usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

35 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad, tales como tensioactivos, estructuras micelares y ciclodextrinas.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

40 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidos y líquidos (incluyendo múltiples fases o sistemas dispersos), tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multipartículas o nanopartículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas (incluyendo rellenas de líquido); masticables; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden estar diseñadas para liberar los compuestos de la invención mediante una forma de liberación inmediata o de una manera con velocidad sostenida, en las que el perfil de liberación puede ser retardado, pulsado, controlado, sostenido o retardado y sostenido o modificado de tal manera que optimiza la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para liberar compuestos de una manera de velocidad sostenida son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que se pueden formular con dichos compuestos para controlar su liberación.

50 Entre los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida se incluyen polímeros degradables y no degradables que se pueden utilizar para liberar dichos compuestos mediante difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Entre los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida se incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma xantano, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

55 Entre las formulaciones líquidas (incluyendo sistemas de múltiples fases y dispersos) se incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

60 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6),

981–986.

La formulación de los comprimidos se trata en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

5 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de 0,01 mg y 1.000 mg o entre 0,1 mg y 250 mg o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración.

10 La dosis total se puede administrar en dosis únicas o divididas y pueden, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será fácilmente capaz de determinar dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

### 15 Procedimientos de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados más adelante en el presente documento. Por otra parte, mediante la utilización de los procedimientos descritos en el presente documento, un experto habitual en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que entran dentro del alcance de la presente invención reivindicada en el presente documento. No obstante, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán con facilidad que para preparar estos compuestos se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos.

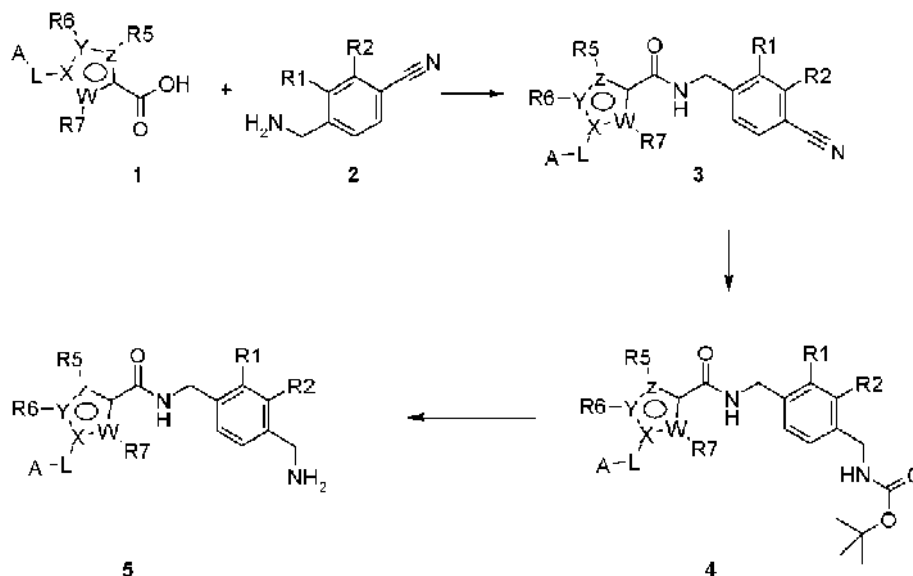
Los compuestos de la invención se pueden aislar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los descritos anteriormente en el presente documento.

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

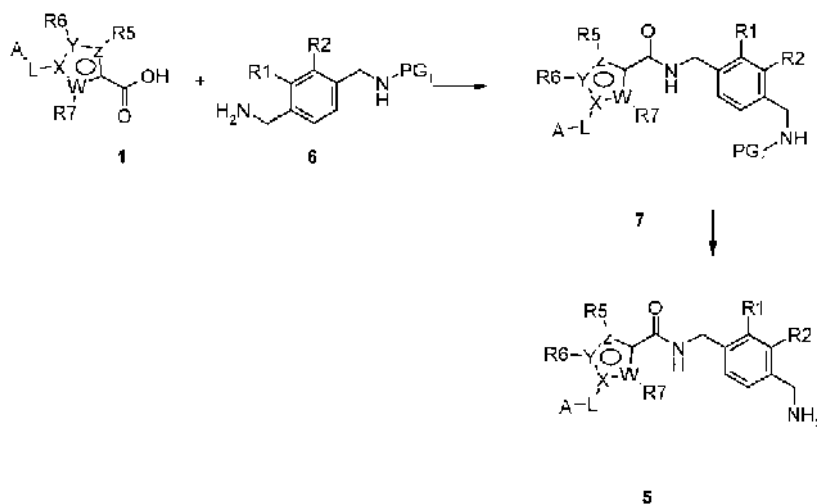
Los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando procedimientos sintéticos convencionales, por ejemplo, pero sin limitaciones, la ruta indicada en el Esquema 1. En una primera etapa típica, la amina 2 se acopla a un ácido 1 usando condiciones de acoplamiento estándar, tal como hidroxibenzotriazol y carbodiimida, tal como carbodiimida soluble en agua, en presencia de una base orgánica. Otros procedimientos de acoplamiento estándar incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaluminio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio en presencia de bases orgánicas, tales como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Como alternativa, la formación de amida puede tener lugar a través de un cloruro de ácido en presencia de una base orgánica. Tales cloruros de ácido se pueden formar mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, la reacción del ácido con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo.

La ruta ilustrada en el Esquema 1, avanza a continuación en la tercera etapa, que implica la reducción de un nitrilo. La reducción del compuesto 3 al compuesto 5 se puede conseguir en una sola etapa mediante reducción con un borohidruro adecuado en presencia de un metal de transición adecuado, tal como cloruro de cobalto o níquel en un disolvente adecuado, tal como metanol a temperatura ambiente, de forma alternativa esto se puede conseguir en una sola etapa mediante reducción directa del nitrilo mediante hidrogenación en un disolvente adecuado, tal como

metanol, en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, para producir la amina **5**. En el esquema ilustrado, la amina **4** protegida con terc-butoxicarbonilo (Boc) se puede aislar (usando, por ejemplo, el procedimiento como se describe en S. Caddick et al., *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3513) y, después, se desprotege por medios estándar descritos anteriormente, para dar la amina **5**.



Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando la ruta ilustrada en el Esquema 2. El ácido **1** puede acoplarse a una amina **6** usando procedimientos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente, para dar el compuesto **7** en el que el segundo grupo amino está protegido con amino con un grupo protector estándar, tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). En una segunda etapa típica se retira el grupo protector para dar el compuesto **5** usando procedimientos estándar como se ha descrito anteriormente.



Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando la ruta indicada en el Esquema 3. El ácido **8** puede acoplarse a una amina **6** usando procedimientos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente, para dar el compuesto **9** en el que el segundo grupo amino está protegido con amino con un grupo protector estándar, tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). En una segunda etapa típica, el nitrógeno del anillo heterocíclico se alquila con el compuesto **10**, para dar el compuesto **11**. La alquilación se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, en cuyo caso el grupo saliente es un haluro o sulfonato.



puede acoplar a una amina **6** usando procedimientos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente, para dar el compuesto **24**, en el que el segundo grupo amino está protegido con amino con un grupo protector estándar, tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). En una etapa final típica se retira el grupo protector para dar el compuesto **25** usando procedimientos estándar como se ha descrito anteriormente.

5

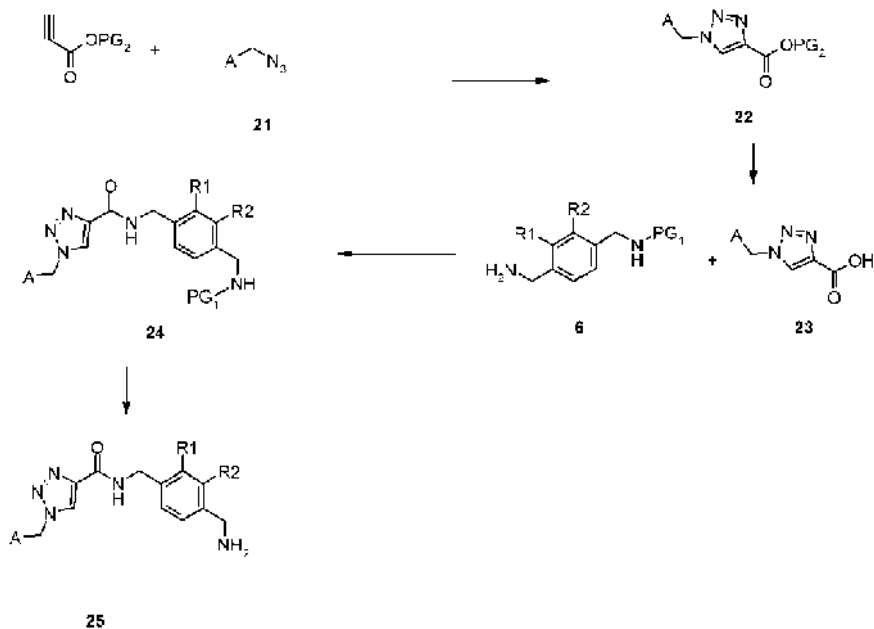
10

15

20

25

30



Esquema 5

Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando la ruta indicada en el Esquema 6. El imidazol **26** se puede formar mediante reacción del derivado de acrilato **26** con la amina **16** en presencia de bases orgánicas, tales como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina. En una segunda etapa típica, el éster se hidroliza en el ácido **28** correspondiente usando procedimientos estándar como se ha descrito anteriormente. En una tercera etapa típica, el ácido **28** se puede acoplar a una amina **6** usando procedimientos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente, para dar el compuesto **29**, en el que el segundo grupo amino está protegido con amino con un grupo protector estándar, tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). En una etapa final típica se retira el grupo protector para dar el compuesto **30** usando procedimientos estándar como se ha descrito anteriormente.

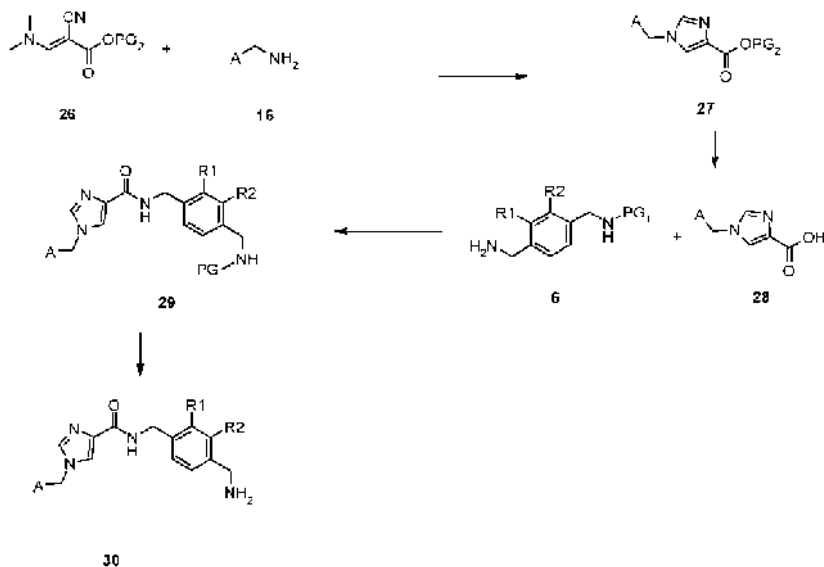
45

50

55

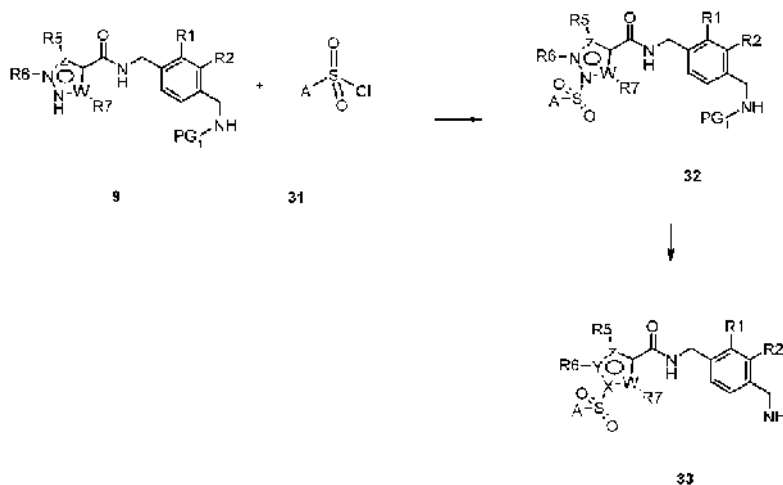
60

65



Esquema 6

Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar usando la ruta indicada en el Esquema 7. En una primera etapa típica, el nitrógeno del anillo heterocíclico deriva mediante la reacción del compuesto **9** con el cloruro de sulfonilo **31** en presencia de bases orgánicas, tales como N, N-diisopropiletilamina o trietilamina, para dar el compuesto **32**. En una etapa final típica, se retira el grupo protector para dar el compuesto **33** usando procedimientos estándar como se ha descrito anteriormente.



Esquema 7

### 30 Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos siguientes en los que se usan las abreviaturas y definiciones siguientes:

DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
h	Horas
HOBt	Hidroxibenzotriazol
CLEM	Cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
EM	Espectro de masas
RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear, MHz a menos que se indique lo contrario, los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 400
Éter de pet.	Fración de éter de petróleo con punto de ebullición a 60–80 °C
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

60 Todas las reacciones se llevaron a cabo a una atmósfera de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz) con referencia al disolvente de deuterio a temperatura ambiente.

65 Los iones moleculares se obtuvieron usando LCMS, que se llevó a cabo usando una columna Chromolith Speedrod RP-18 e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal de 10 % a 90 % 0,1 % de HCO<sub>2</sub>H/MeCN en 0,1 % de HCO<sub>2</sub> H/H<sub>2</sub>O durante 11 minutos, caudal 1,5 ml/min. Los datos se recogieron usando un espectrómetro de masas Thermofinnigan

Surveyor MSQ con ionización por electropulverización junto con un sistema ThermoFinnigan Surveyor LC.

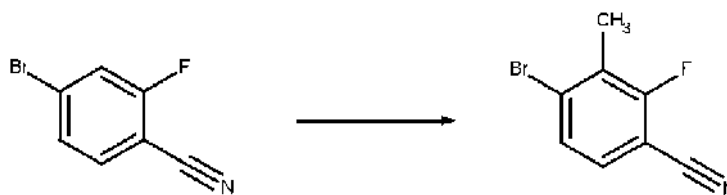
Los nombres químicos se generaron utilizando el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS Draw de MDL Information Systems.

5 Cuando los productos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida, "sílice" se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice Merck 60), y una presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 psi aceleró la elución de la columna. Se llevaron a cabo purificaciones mediante HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema de bombeo gradiente binario Waters 2525 a caudales de, típicamente, 20 ml/min usando un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996.

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

### COMPUESTO A

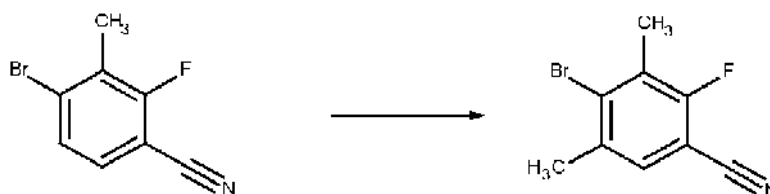
#### 4-Bromo-2-fluoro-3-metil-benzonitrilo



25 A una solución de diisopropilamina (4,2 ml, 30 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió una solución de nBuLi en THF (2,5M, 11 ml, 27,5 mmol) gota a gota a -78 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó en un baño de hielo-sal durante 40 minutos. La solución resultante se añadió, gota a gota, a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5 g, 25 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió yoduro de metilo en una porción y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 9:1 de éter de pet.: acetato de etilo, para dar 4-bromo-2-fluoro-3-metil-benzonitrilo en forma de un sólido blanquecino (2,40 g, rendimiento del 45 %).

### COMPUESTO B

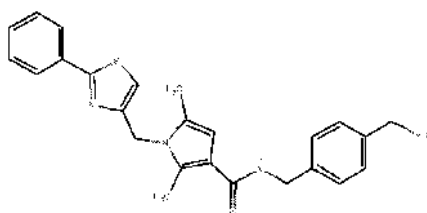
#### 4-Bromo-2-fluoro-3,5-dimetil-benzonitrilo



50 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto A, el 4-bromo-2-fluoro-3-metil-benzonitrilo se convirtió en 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetil-benzonitrilo, que se aisló como una aceite de color verde lima.

### Ejemplo 1

#### 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico





**A. Éster etílico de ácido 2-acetil-4-oxo-pentanoico**

La sal de etilacetoacetato de sodio (17,10g, 112 mmol) se suspendió en acetona (500 ml) se añadieron carbonato de potasio (15,54 g, 112 mmol) y yoduro de potasio (3,73 g, 22,48 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo. Gota a gota se añadió cloroacetona (11,41 g, 124 mmol) durante un período de 5 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el material sólido se separó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado resultante se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 75 % éter de pet. (60–80 °C), 25 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un aceite amarillo identificado como el éster etílico del ácido 2-acetil-4-oxo-pentanoico (10,1 g, 54,2 mmol, 48 %).

**B. Éster etílico de ácido 1-[2-fenil]-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

Se disolvió éter etílico de ácido 2-acetil-4-oxo-pentanoico (1,8 g, 9,66 mmol) en tolueno (35 ml), se añadieron 2-fenil-tiazolil-4-metilamina (2,02 g, 10,62 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (183 mg, 0,966 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, tiempo tras el cual se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 85 % de éter de pet. (60–80 °C), 15 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un aceite incoloro identificado como éster etílico de ácido 1-[2-fenil]-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,26 g, 3,69 mmol, 38 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 341,27

**C. Ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

El éster etílico de ácido 1-[2-fenil]-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,07 g, 3,14 mmol) se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió hidróxido de sodio (629 mg, 15,72 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 días, después de lo cual se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH 1 con HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanquecido identificado como ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (980 mg, 3,14 mmol, 100 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 313,23

**D. Éster terc-butílico de ácido [4-([2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico**

El ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (1,60 g, 5,12 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y DMF (5 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 1-(N-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno (1,21 g, 5,12 mmol), seguido de HOBt (830 mg, 6,14 mmol) y trietilamina (2,59 g, 25,6 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (1,37 g, 4,33 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 50 % de éter de pet. (60–80 °C), 50 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido [4-([2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (2,30 g, 4,33 mmol, 85 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 531,29.

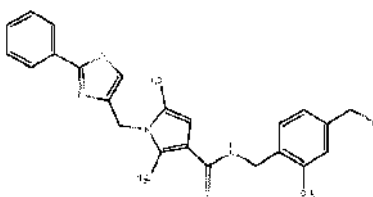
**E. 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

El éster terc-butílico de ácido [4-([2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (2,30 g, 4,33 mmol) se disolvió en metanol (40 ml), al que se añadió HCl 4M en dioxano (10 ml). Después de tres horas a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en tolueno. La base libre se liberó con una mezcla de diclorometano, MeOH y NH<sub>3</sub>, después se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), diclorometano eluyente: MeOH:NH<sub>3</sub> (100:10:1). El residuo se trituró con EtOAc/éter de petróleo a 60-80 °C para dar un sólido blanquecino identificado como 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (1,2 g, 2,79 mmoles, 64 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 431,20

RMN de <sup>1</sup>H: (d<sub>6</sub>-DMSO), δ: 2,26 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,33 (2H, br s), 3,68 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,29 (1 H, s), 7,19–7,26 (5H, m), 7,48 (3H, m), 7,90–7,92 (2H, m), 8,05 (1 H, t, J = 6,1 Hz).

**Ejemplo 2**

**4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico****A. Éster bencilico de ácido (4-ciano-2-metil-bencil)-carbámico**

15 El 4-aminometil-3-metilbenzonitrilo (1,0 g, 5,48 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,56 g, 12,05 mmol), seguido de 1,12 g de clorofornato de bencilo, (1,12 g, 6,57 mmol). Después de 3 días a 0 °C a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, esta solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío, para dar un aceite de color marrón identificado como éster bencilico de ácido (4-ciano-2-metil-bencil)-carbámico (1,50 g, 5,35 mmol, 98 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 281,25

**B. Éster bencilico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-metil-bencil]-carbámico**

25 El éster bencilico de ácido (4-ciano-2-metil-bencil)-carbámico (1,5 g, 5,35 mmol) se disolvió en metanol (75 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (127 mg, 0,54 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (2,34 g, 10,70 mmol), seguido de borohidruro de sodio (1,42 g, 37,56 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (70 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío, para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 40 % de éter de pet. (60–80 °C), 60 % de EtOAc, para dar un sólido blanco identificado como éster bencilico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-metil-bencil]-carbámico (1,11 g, 2,38 mmol, 54 %).

35 [M+H]<sup>+</sup> = 285,32.

**C. Éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3-metil-bencil)-carbámico**

40 El éster bencilico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-metil-bencil]-carbámico (130 mg, 0,34 mmol) se disolvió en metanol (40 ml). Esta solución se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (40 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, tiempo tras el cual el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (30 ml), los filtrados combinados se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3-metil-bencil)-carbámico (80 mg, 0,32 mmol, 95%).

**D. Éster terc-butílico de ácido [4-([2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-3-metil-bencil]-carbámico**

50 El ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió éster terc-butílico de ácido 4-(aminometil-3-metil-bencil)-carbámico (80 mg, 0,32 mmol), seguido de HOBt (52 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (162 mg, 1,60 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (86 mg, 0,45 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 50 % de éter de pet. (60–80 °C), 50 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido [4-([2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-3-metil-bencil]-carbámico (105 mg, 0,19 mmol, 60 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 567,14.

**E. 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

65 El éster terc-butílico de ácido [4-([2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-3-metil-bencil]-carbámico (105 mg, 0,19 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), al que se añadió HCl 4M en dioxano (5 ml). Después de tres horas a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en tolueno. La base libre se liberó con una mezcla de diclorometano, MeOH y NH<sub>3</sub>, después se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), diclorometano eluyente: MeOH:NH<sub>3</sub>

(100:10:1). El residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua, para dar un sólido blanquecino identificado como 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (58 mg, 0,13 mmoles, 68 %).

5 [M+H]<sup>+</sup> = 445,17

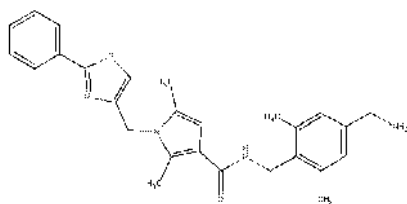
RMN de <sup>1</sup>H: (d6-DMSO), δ: 2,26 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,32 (2H, br s), 3,65 (2H, s), 4,30 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,08–7,13 (3H, m), 7,27 (1H, s), 7,48–7,54 (3H, m), 7,87–7,92 (3H, m).

### 10 Ejemplo 3

#### 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

15

20



#### 25 A. Éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-carbámico

El 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrilo (2,5 g, 11,9 mmol) se disolvió en metanol (150 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (238 mg, 1,19 mmol) y bicarbonato de di-tercbutilo (5,19 g, 23,80 mmol), seguido de borohidruro de sodio (3,15 g, 83,30 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (70 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío, para dar un aceite incoloro identificado como éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (3,0 g, 9,55 mmol, 80 %).

#### 35 B. Éster terc-butílico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico

A una solución desgasificada de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (3,0 g, 9,55 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se añadió polvo de cinc (75 mg, 1,15 mmol), acetato de cinc (210 mg, 1,15 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocina (635 mg, 1,15 mmol), cianuro de cinc (560 mg, 4,77 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (524 mg, 0,57 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. Después de lo cual, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocina (423 mg, 0,77 mmol) adicional y se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (350 mg, 0,38 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante otras 28 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (250 ml). El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 80 % de éter de pet. (60–80 °C), 20 % de EtOAc, para dar un sólido blanquecino identificado como éster terc-butílico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (630 mg, 2,42 mmol, 25 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 261,06.

50

#### C. Clorhidrato de 4-aminometil-3,5-dimetil-benzonitrilo

El éster terc-butílico del ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)carbámico (630 mg, 2,42 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (10 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío para dar un sólido de color marrón identificado como clorhidrato de 4-aminometil-3,5-dimetil-benzonitrilo (470 mg, 2,39 mmol, 99 %).

55

#### D. Éster bencilico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico

El clorhidrato de 4-aminometil-3,5-dimetilbenzonitrilo (470 mg, 2,39 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (679 mg, 5,26 mmol), seguido de 489 mg de cloroformiato de bencilo, (1,12 g, 2,87 mmol). Después de una hora a 0 °C a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, esta solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío, para dar un aceite de color marrón identificado como éster bencilico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (700 mg, 2,38 mmol, 99 %).

65

[M+H]<sup>+</sup> = 295,04

**E. Éster bencílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,6-dimetil-bencil]-carbámico**

El éster bencílico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (700 mg, 2,38 mmol) se disolvió en metanol (75 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (57 mg, 0,24 mmol) y bicarbonato de di-tercbutilo (1,04 g, 4,76 mmol), seguido de borohidruro de sodio (630 mg, 16,65 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (70 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 65 % de éter de pet. (60–80 °C), 35 % de EtOAc, para dar un sólido blanquecino identificado como éster bencílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,6-dimetil-bencil]-carbámico (600 mg, 1,51 mmol, 63 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 421,05 (M+Na).

**F. Éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3,5-dimetil-bencil)-carbámico**

El éster bencílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,6-dimetil-bencil]-carbámico (600 mg, 1,51 mmol) se disolvió en metanol (60 ml). Esta solución se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (100 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, tiempo tras el cual el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (30 ml), los filtrados combinados se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3,5-dimetil-bencil)-carbámico (350 mg, 1,32 mmol, 88 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 287,07 (M+Na).

**G. Éster terc-butílico de ácido [4-({[2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-metil)-3,5-dimetil-bencil]-carbámico**

El ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (118 mg, 0,38 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió éster terc-butílico de ácido (4-(4-aminometil-3,5-dimetil-bencil)-carbámico (100 mg, 0,38 mmol), seguido de HOBt (52 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (191 mg, 1,89 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (102 mg, 0,53 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 50 % de éter de pet. (60–80 °C), 50 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido [4-({[2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-metil)-3,5-dimetil-bencil]-carbámico (110 mg, 0,20 mmol, 52 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 567,14.

**H. 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

El éster terc-butílico de ácido [4-({[2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-metil)-3,5-dimetil-bencil]-carbámico (110 mg, 0,20 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), al que se añadió HCl 4M en dioxano (5 ml). Después de tres horas a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en tolueno. La base libre se liberó con una mezcla de diclorometano, MeOH y NH<sub>3</sub>, después se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), diclorometano eluyente: MeOH:NH<sub>3</sub> (100:10:1). El residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua, para dar un sólido blanquecino identificado como 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (77 mg, 0,17 mmoles, 85 %).

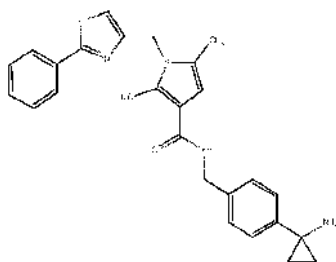
[M+H]<sup>+</sup> = 459,09

RMN de <sup>1</sup>H: (d<sub>6</sub>-DMSO), δ: 2,22 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,54 (3H, s), 3,74 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,15 (2H, s), 5,44 (2H, br s), 6,24 (1H, s), 7,00 (2H, s), 7,25 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,49–7,51 (3H, m), 7,88–7,91 (2H, m).

**Ejemplo 4**

**4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

65



5

#### A. 4-(1-Amino-ciclopropil)-benzonitrilo

10

En material de vidrio secado en horno en atmósfera de nitrógeno, una solución de 1,4-dicianobenceno (2,50 g, 20 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) se enfrió a -70 °C. Reañadió isopropóxido de titanio (6,1 g, 21,46 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico (14,37 ml, 43 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 10 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente). Después de 1 hora, se añadió eterato de trifluoruro de boro (5,54 g, 39,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y, después, se ajustó el pH a 9-10 con NaOH 1M. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en diclorometano (5 x 20 ml), después con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (99:1:1, 98:2:1, 97:3:1, 95:5:1), dando un aceite amarillo identificado como 4-(1-amino-ciclopropil)-benzonitrilo (1,61 g, 10 mmol, 52 %).

15

20

RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,07–1,10 (2H, m), 1,21–1,24 (2H, m), 1,86 (2H, br,s), 7,39 (2H, dt, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,61 (2H, dt, J = 8,4, 1,9 Hz).

25

#### B. Éster bencílico de ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclopropil]-carbámico

30

El 4-(1-amino-ciclopropil)-benzonitrilo (1,61 g, 10,18 mmol) se disolvió en diclorometano (250 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,89 g, 22,39 mmol), seguido de 2,08 g de cloroformato de bencilo, (1,12 g, 12,21 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml), esta solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 90 % de éter de pet. (60–80 °C), 10 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un aceite amarillo identificado como el éster bencílico del ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclopropil]-carbámico (1,33 g, 4,55 mmol, 45 %).

35

[M+H]<sup>+</sup> = 293,04

40

RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,24 (6H, t, J = 7,2 Hz), 3,02 (4H, q, J = 7,2 Hz), 4,70 (2H, s), 7,34–7,37 (5H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

#### B. Éster bencílico de ácido {1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-ciclopropil}-carbámico

45

El éster bencílico de ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclopropil]-carbámico (1,33 g, 4,55 mmol) se disolvió en metanol (100 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (108 mg, 0,46 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (1,99 g, 9,10 mmol), seguido de borohidruro de sodio (1,21 g, 31,85 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 18 horas. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (70 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío, para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 30 % de éter de pet. (60–80 °C), 70 % de EtOAc, para dar un sólido blanco identificado como éster bencílico de ácido {1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-ciclopropil}-carbámico (1,06 g, 2,67 mmol, 59 %).

50

[M+H]<sup>+</sup> = 419,2 (M+Na).

55

#### D. Clorhidrato de éster bencílico de ácido [1-(4-ciano-fenil)-ciclopropil]-carbámico

60

El éster terc-butílico del ácido {1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-ciclopropil}-carbámico (90 mg, 0,23 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (10 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío, para dar un sólido amarillo identificado como clorhidrato de éster bencílico de ácido [1-(4-aminometil-fenil)-ciclopropil]-carbámico (84 mg, 0,23 mmol, 100%).

[M+H]<sup>+</sup> = 318,97 (M+Na).

65

#### E. Éster bencílico de ácido {11-[4-({[2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-metil]-fenil]-ciclopropil}-carbámico

El ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (78 mg, 0,25 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió clorhidrato de éster bencílico de ácido [1-(4-aminometil-fenil)-ciclopropil]-carbámico (84 mg, 0,23 mmol), seguido de HOBt (52 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (115 mg, 1,14 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (61 mg, 0,32 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), salmuera (1 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 50 % de éter de pet. (60–80 °C), 50 % de EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster bencílico de ácido {1-[4-((2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-ciclopropil}-carbámico (66 mg, 0,11 mmol, 49 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 613,02 (M+Na).

#### 15 **F. 4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

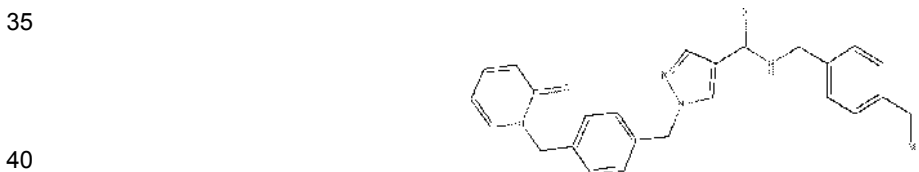
El éster bencílico de ácido {1-[4-((2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-metil]-fenil]-ciclopropil}-carbámico (70 mg, 0,12 mmol) se disolvió en metanol (40 ml). Esta solución se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (10 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 5 horas, tiempo tras el cual se filtró el catalizador y se lavó con metanol (30 ml), los filtrados combinados se evaporaron al vacío y se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua, para dar un sólido blanco identificado como 4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (21 mg, 0,046 mmol, 38 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 480,16.

25 RMN de <sup>1</sup>H: (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 0,75 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,45–1,57 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,63 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,32 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,29 (2H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (1 H, s), 7,49 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,50–7,51 (1 H, m), 7,89 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,03 (1 H, t, J = 6,1 Hz).

#### 30 **Ejemplo de referencia 5**

#### 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico



#### **A. Éster etílico de ácido 1-(4-clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

45 La trifenilfosfina (3,0 mmol/g, 3 equiv., 1,0 g) en soporte polimérico se hinchó en THF/diclorometano (1:1, 100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 3,57 mmol) y alcohol 4-(clorometil)bencílico (671 mg, 4,28 mmol), seguido de una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,08 g, 5,35 mmol) en THF/diclorometano (1:1, 10 ml) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se filtró a través de celite y la resina se lavó con 3 ciclos de diclorometano/metanol (15 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío y se trituraron con etanol, para dar un sólido blanco identificado como éster etílico de ácido 1-(4-clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (741 mg, 2,66 mmol, 75 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 279,05

#### 55 **B. Éster etílico de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

60 El éster etílico de ácido 1-(4-clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,076 mmol) se disolvió en acetona (50 ml), se añadieron 2-hidroxipiridina (123 mg, 0,001 mmol) y carbonato de potasio (446 mg, 0,003 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas, tiempo tras el cual se retiró el disolvente al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3 % de MeOH, 97 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un aceite incoloro identificado como éster etílico de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (310 mg, 0,92, 85 %).

65 [M+H]<sup>+</sup> = 337,78, 350,84 (M+Na).

**C. Ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

El éster etílico de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (310 mg, 0,92 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió agua (5 ml), hidróxido de litio (110 mg, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas, tiempo tras el cual el disolvente se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc (50 ml), la capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo CHCl<sub>3</sub> (3 x 50ml). los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 30ml), salmuera (1 x 30ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3 % de MeOH, 97 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un aceite incoloro identificado como ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,453 mmol, 49 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 309,93

**D. Éster terc-butílico de ácido {4-[[{1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carbonil]-amino)-metil]-bencil}-carbámico**

El ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,42 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (119 mg, 0,50 mmol), seguido de HOBT (62 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (128 mg, 1,27 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (97 mg, 0,50 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con KHSO<sub>4</sub> 0,3 M (1 x 30 ml), NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 6 % de MeOH, 94 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido {4-[[{1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazole-4-carbonil]-amino)-metil]-bencil}-carbámico (156 mg, 0,296, 70 %).

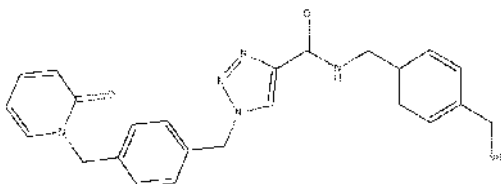
[M+H]<sup>+</sup> = 550,45

**E. Clorhidrato de 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

El éster terc-butílico de ácido {4-[[{1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carbonil]-amino)-metil]-bencil}-carbámico (52 mg, 0,10 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (25 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío. El residuo se suspendió con acetona y el sólido se eliminó mediante filtración, para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (89 mg, 0,19 mmol, 47 %).

[M+H]<sup>+</sup> = 428,32

RMN de <sup>1</sup>H: (d6-DMSO), δ: 3,97 (2H, q, J = 5,72 Hz ), 4,38 (2H, dq, J = 6,06 Hz ), 5,08 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,23 (1H, q, J = 6,34 Hz ), 6,40 (1H, d, J = 5,72 Hz ), 7,22–7,32 (6H, m), 7,41–7,44 (2H, m), 7,77 (1 H, d, J = 6,62 Hz ), 7,91 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,39 (3H, s, br), 8,71–8,74 (1 H, m).

**Ejemplo de referencia 6****4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico****A. 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona**

El alcohol 4-(clorometil)bencilico (1,0 g, 6,38 mmol) se disolvió en acetona (50 ml), se añadieron 2-hidroxipiridina (729 mg, 7,66 mmol) y carbonato de potasio (2,65 g, 19,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas, tiempo tras el cual se retiró el disolvente al vacío y el residuo se suspendió en cloroformo (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3 % de MeOH, 97 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (1,10 g, 5,11, 80 %)

[M+H]<sup>+</sup> = 238,09 (M+Na)

**B. 1-(4-azidometil-bencil)-1H-piridin-2-ona**

La 1-(4-hidroxiometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (570 mg, 2,65 mmol) y DBU (806 mg, 5,30 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). Se añadió azida de difenilfosforilo (1,09 g, 3,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo tras el cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3 % de MeOH, 97 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un sólido espumoso identificado como 1-(4-azidometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (430 mg, 1,79, 68 %)

10 [M+H]<sup>+</sup> = 360,90 (M+Na).

### C. Éster etílico de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

15 Se disolvieron 1-(4-azidometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (340 mg, 1,41 mmol), propiolato de etilo (139 mg, 1,41 mmol), L-ascorbato de (+)-sodio (280 mg, 1,41 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (71 mg, 0,28 mmol) en terc-butanol (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tiempo tras el cual la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y éter de pet. 60-80, para dar un sólido blanco identificado como éster etílico de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (110 mg, 0,33 mmol, 23 %).

20 [M+H]<sup>+</sup> = 486,18

### D. Ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

25 El éster etílico de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (110 mg, 0,32 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió agua (5 ml), hidróxido de litio (39 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas, tiempo tras el cual el disolvente se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc (50 ml), la capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo CHCl<sub>3</sub> (3 x 50ml). los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 30ml), salmuera (1 x 30ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3 % de MeOH, 97 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un aceite incoloro identificado como ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol, 79 %).

### 35 E. Éster terc-butílico de ácido {4-[(1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-metil}-bencil}-carbámico

El ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (73 mg, 0,31 mmol), seguido de HOBt (38 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (78 mg, 0,77 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (59 mg, 0,31 mmol). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con KHSO<sub>4</sub> 0,3 M (1 x 30 ml), NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío, dando un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 6 % de MeOH, 94 % de CHCl<sub>3</sub>, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido {4-[(1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-metil}-bencil}-carbámico (85 mg, 0,166 mmol, 62 %).

45 [M+H]<sup>+</sup> = 550,45

50

### F. Clorhidrato de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

El éster terc-butílico de ácido {4-[(1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-metil}-bencil}-carbámico (85 mg, 0,16 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (25 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío. El residuo se suspendió con acetona y el sólido se eliminó mediante filtración, para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (76 mg, 0,18 mmol, 60 %).

60 [M+H]<sup>+</sup> = 429,10

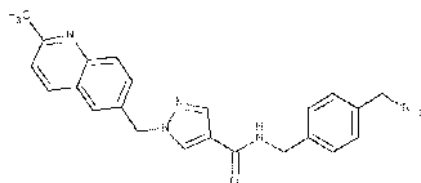
60

RMN de <sup>1</sup>H: (d6-DMSO), δ: 4,00 (2H, q, J = 5,72 Hz), 4,43 (2H, q, J = 6,25 Hz), 5,08 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,23 (1 H, q, J = 6,52 Hz), 6,40 (1 H, d, J = 8,92 Hz), 7,27-7,48 (7H, m), 7,77 (1 H, q, J = 8,82 Hz), 7,91 (1 H, s), 8,21 (3H, s, br), 8,64 (1 H, s), 9,12 (1 H, t, J = 5,83 Hz).

### 65 Ejemplo de referencia 7

#### 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico





5

10 **A. Éster terc-butílico de ácido (4-((1H-pirazol-4-carbonil)-amino)-metil)-bencil)-carbámico**

15 Se disolvió ácido 4-pirazolcarboxílico (400 mg, 3,57 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-(aminometil)bencilcarbamato de terc-butilo (1,01 g, 4,28 mmol), seguido de HOBt (530 mg, 3,93 mmol) y trietilamina (1,08 g, 10,71 mmol). A continuación se añadió carbodiimida soluble en agua (821 mg, 4,28 ml). Después de 18 horas a de 0 °C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con  $\text{KHSO}_4$  0,3 M (1 x 30 ml),  $\text{NaHCO}_3$  (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío, dando un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 7 % de MeOH, 93 % de  $\text{CHCl}_3$ , las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido (4-((1H-pirazol-4-carbonil)-amino)-metil)-bencil)-carbámico (1,10 g, 3,33, 93 %).

20  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352,95$  (M+Na)

**B. (2-metil-quinolin-6-il)-metanol**

25 El ácido 2-metil-quinolin-6-carboxílico (1,0 g, 5,34 mmol) se disolvió en THF (100 ml), esta solución se enfrió a -20 °C, a esta solución se añadió trietilamina (1,62 g, 16,03 mmol) y cloroformato de isobutilo (875 mg, 6,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 20 minutos y después se vertió en una solución de borohidruro de sodio (1,0 g, 26,71 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con EtOAc (200 ml),  $\text{KHSO}_4$  0,3M (1 x 50ml), agua (1 x 50ml), salmuera (1 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío, para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de petróleo 60-80 °C, para dar un sólido blanco identificado como (2-metil-quinolin-6-il)-metanol (890 mg, 5,14 mmol, 96 %).

30  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174,24$

35 **C. 6-Bromometil-2-metil-quinolina**

El (2-metil-quinolin-6-il)-metanol (150 mg, 0,87 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml). A esta solución se le añadió tribromuro de fósforo (215 mg, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (100 ml), el filtrado se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío, para dar un sólido blanco que se identificó como 6-bromometil-2-metil-quinolina (180 mg, 0,76 mmol , 88 %).

40  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235,96$

45 **D. Éster terc-butílico de ácido [4-((1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbonil)-amino)-metil)-bencil)-carbámico**

50 La 6-bromometil-2-metil-quinolina (180 mg; 0,76 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron éster terc-butílico de ácido (4-((1H-pirazol-4-carbonil)-amino)-metil)-bencil)-carbámico (302 mg, 0,915 mmol) y carbonato de cesio (745 mg, 2,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas, tiempo tras el cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3 % de MeOH, 97 % de  $\text{CHCl}_3$ , las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar un sólido espumoso blanco identificado como éster terc-butílico de ácido [4-((1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbonil)-amino)-metil)-bencil)-carbámico (145 mg, 0,30, 39 %).

55  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486,18$

60 **E. Clorhidrato de 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

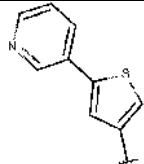
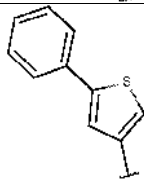
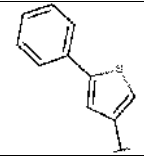
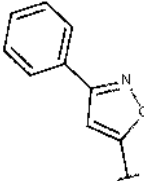
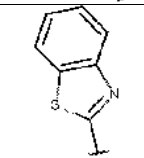
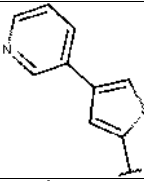
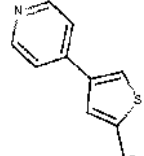
65 El éster terc-butílico de ácido [4-((1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbonil)-amino)-metil)-bencil)-carbámico (145 mg, 0,30 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (25 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío. El residuo se suspendió con acetona y el sólido se eliminó mediante filtración, para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (76 mg, 0,18 mmol, 60 %).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 385,94$

RMN de  $^1\text{H}$ : ( $d_6$ -DMSO),  $\delta$ : 2,97 (3H, s), 3,98 (2H, q,  $J = 5,53$  Hz), 4,40 (2H, d,  $J = 6,00$  Hz), 5,66 (2H, s), 7,32 (2H, d,  $J = 8,02$  Hz), 7,42 (2H, d,  $J = 8,30$  Hz), 7,94–7,99 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,10 (1 H, s), 8,37–8,43 (5H, m), 8,82 (1 H, t,  $J = 6,09$  Hz), 9,00 (1 H, d,  $J = 8,60$  Hz).

5 Los compuestos de las tablas siguientes se sintetizaron como se describe para los ejemplos 1 a 4 y los ejemplos de referencia 5-7.

**Tabla 1**

N.º de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
8		430,6	431,29
9		429,6	430,1
10		429,6	430,16
11		414,5	437,2 (M+Na)
12		404,5	405,19
13		430,6	431,17
14		430,6	431,36

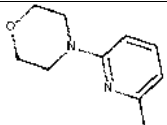
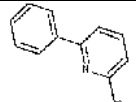
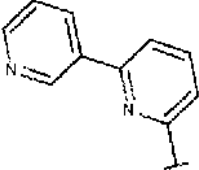
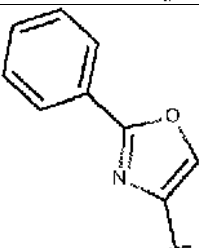
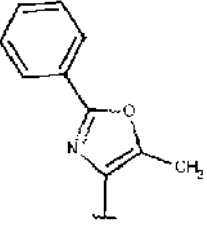
15		433,5	434,24
16		424,5	425,35
17		425,5	426,23
18		414,5	415,24
19		428,5	429,42

Tabla 2

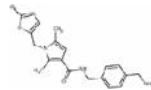
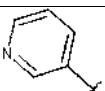
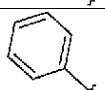
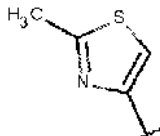
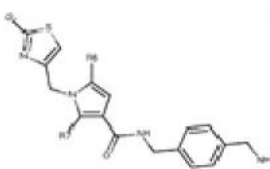
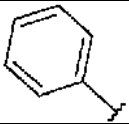
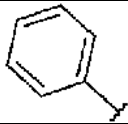
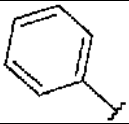
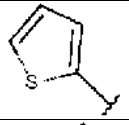
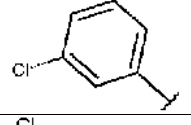
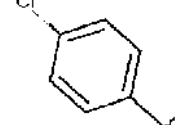
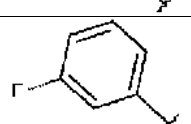
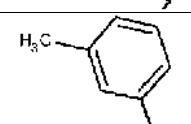
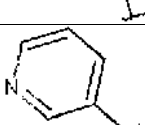
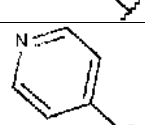
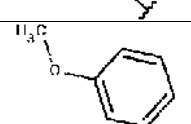
			
N.º de ejemplo	G6	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
20	H	353,5	353,87
21		430,6	431,16
22		429,6	430,15
23		450,6	451,16

Tabla 3

N.º de ejemplo	G7	R6	R7	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
					
24			CH <sub>3</sub>	492,6	493,19
25		CH <sub>3</sub>	H	416,5	416,83
26		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436,6	437,14
27		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	465,0	465,13
28		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	465,0	465,14
29		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	448,6	449,16
30		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444,6	445,32
31		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	431,6	454,18 (M+Na)
32		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	431,6	432,38
33		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	460,6	461,36

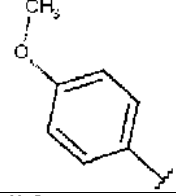
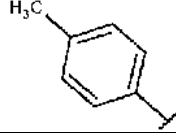
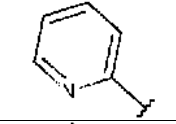
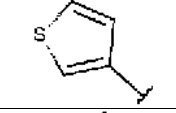
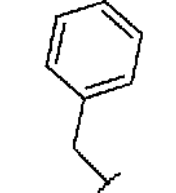
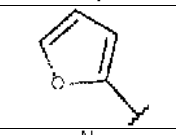
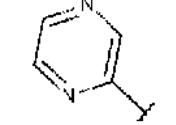
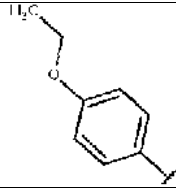
34		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	460,6	461,37
35		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444,6	445,37
36		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	431,6	432,39
37		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436,6	437,32
38		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444,6	445,36
39		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420,5	421,19
40		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	432,5	433,21
41		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	474,6	475,26

Tabla 4

N.º de ejemplo	B	R8	R9	G8	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
42		(R)-CH <sub>3</sub>	H	H	444,6	445,15
43		H	H	H	431,6	432,22
44		H	H	F	449,5	450,18
45		H	H	H	448,6	449,14
46		H	H	H	444,6	445,18

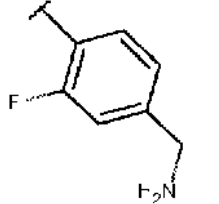
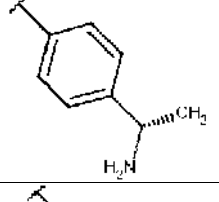
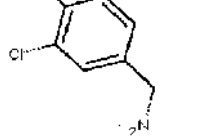
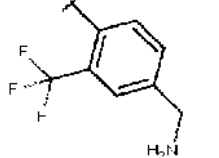
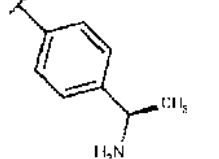
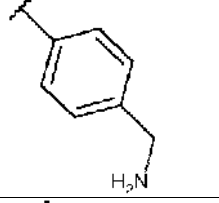
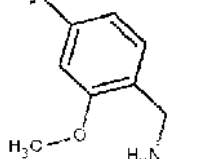
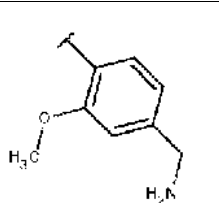
47		H	H	H	448,6	449,07	
48		H	H	H	444,593	467,15 (M+Na)	
49		H	H	H	465,01	465,00	
50		H	H	H	498,564	499,04	
51		H	H	H	444,593	467,03 (M+Na)	
52		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (para formar espiro-ciclopropilo)			H	456,604	
53		H	H	H	460,592	483,21 (M+Na)	
54		H	H	H	460,592	483,29 (M+Na)	

Tabla 5

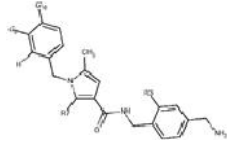



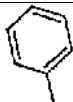
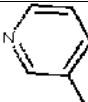
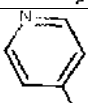
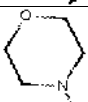

						
N.º de ejemplo	G9	G10	R3	R7	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
55	H	H	H	H	347,5	348,24
56	H	H	Cl	H	381,9	382,15
57	H	H	H		409,5	410,24
58	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	391,5	392,21
59	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	391,5	392,21
60	H		H	CH <sub>3</sub>	453,6	454,2
61	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	377,5	378,71
62	H <sub>2</sub> NCO	H	H	CH <sub>3</sub>	390,5	391,15
63	H	H <sub>2</sub> NCO	H	CH <sub>3</sub>	390,5	391,13
64	NC	H	H	CH <sub>3</sub>	372,5	373,14
65	H	NC	H	CH <sub>3</sub>	372,5	373,13
66	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	376,5	377,18
67	H	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	376,5	377,19
68	H	H <sub>3</sub> CCONHCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	418,5	419,16
69		H	H	CH <sub>3</sub>	423,5	424,28
70	H		H	CH <sub>3</sub>	423,5	424,33
71		H	H	CH <sub>3</sub>	424,5	425,41
72		H	H	CH <sub>3</sub>	424,5	425,36
73		H	H	CH <sub>3</sub>	432,6	433,24
74		H	H	CH <sub>3</sub>	430,6	431,28



Tabla 6

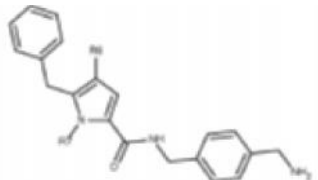
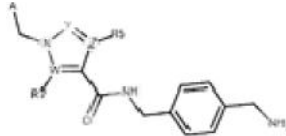
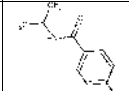
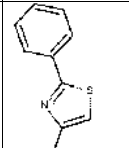
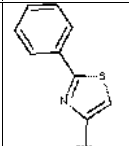
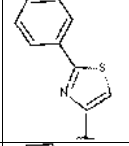
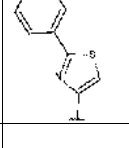
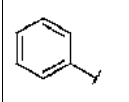
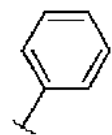
				
N.º de ejemplo	R7	R6	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
75	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	347,5	348,2
76	H	CH <sub>3</sub>	333,4	334,17
77	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	361,5	362,19
78	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	375,5	376,21

Tabla 7

								
N.º de ejemplo	A	R7	R5	W	Z	Y	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
79		H	H	C	C	N	405,5	
80		CH <sub>3</sub>	H	C	C	N	417,5	418,16
81		H	CH <sub>3</sub>	C	C	N	417,5	418,14
82		CF <sub>3</sub>	H	C	C	N	471,5	494,06 (M+Na)
83		H	CF <sub>3</sub>	C	C	N	471,5	494,04 (M+Na)
84		H		C	C	N	396,5	397,21

ES 2 623 895 T3

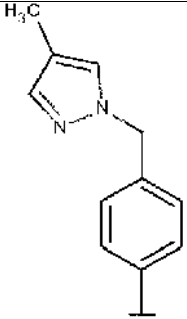
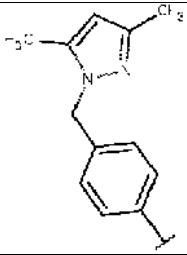
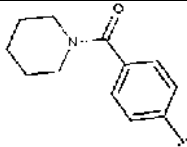
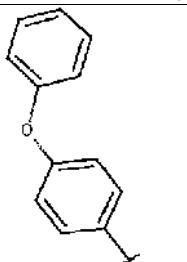
85		H	H	C	C	N	414,5	437,32 (M+Na)
86		H	H	C	C	N	428,5	429,31
87		H	H	C	C	N	431,53	432,24
88		absent	ausente	N	N	CH	413,48	455,06 (M+MeCN)

Tabla 8

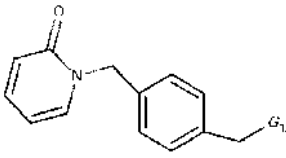
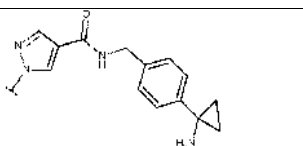
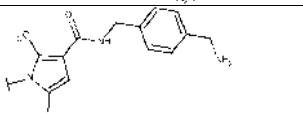
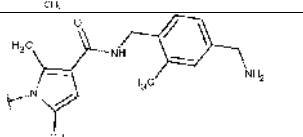
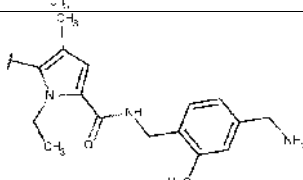
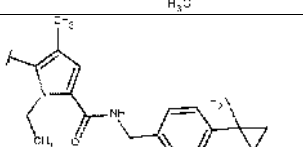
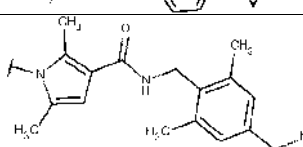
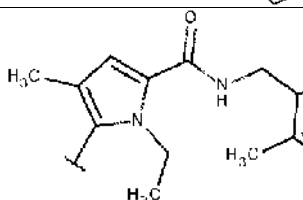
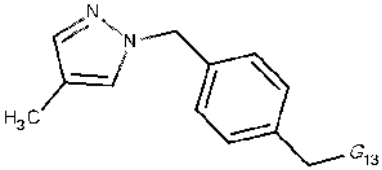
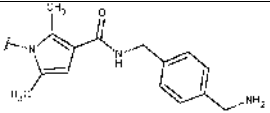
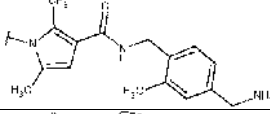
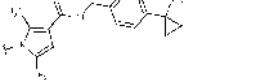
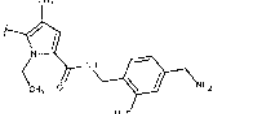
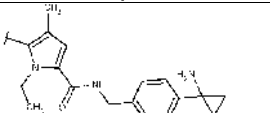
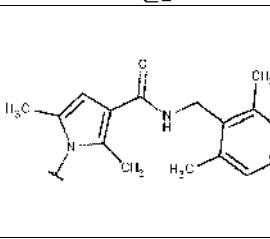
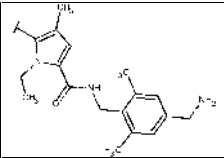
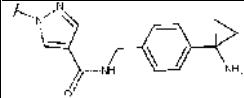
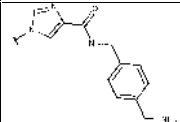
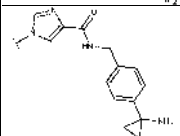
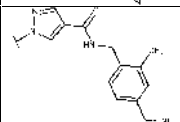
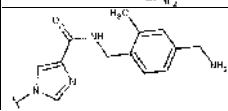
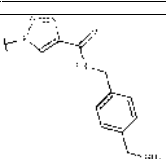
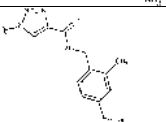
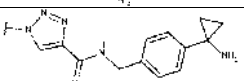
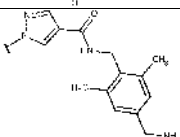
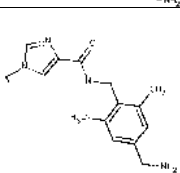
N.º de ejemplo	G12	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
			
89		453,5	454,3
90		454,6	455,3
91		468,6	469,3
92		482,6	483,2
93		494,6	495,2
94		482,6	483,3
95		496,6	497,4

Tabla 9

N.º de ejemplo	G13	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
			
96		441,6	442,3
97		455,6	456,3
98		467,6	468,3
99		469,6	470,2
100		481,6	482,3
101		469,6	470,3

ES 2 623 895 T3

102		483,7	484,3
103		440,54	441,2
104		414,50	415,3
105		440,54	441,3
106		428,53	429,3
107		428,53	429,3
108		415,49	416,3
109		429,52	430,3
110		441,53	442,2
111		442,56	443,3
112		442,56	443,3

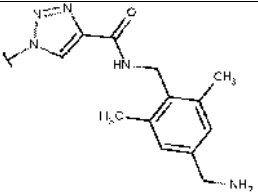
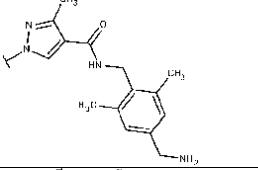
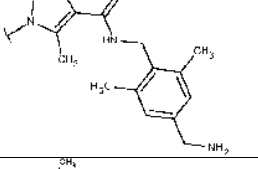
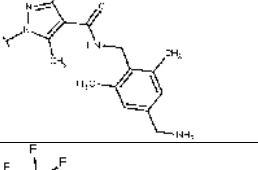
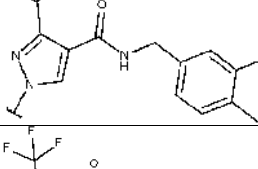
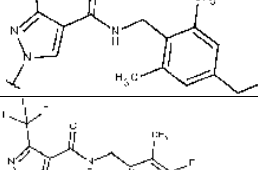
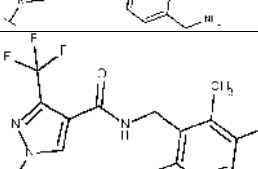
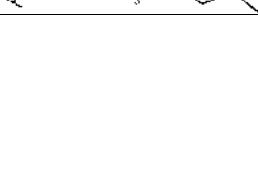
113		443,54	444,3
114		456,58	457,05
115		456,58	457,05
116		470,61	471,07
117		500,49	500,96
118		510,55	511,00
119		514,52	514,98
120		528,54	528,90

Tabla 10

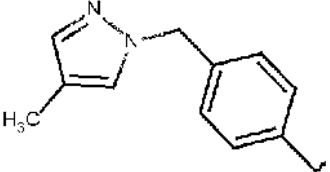
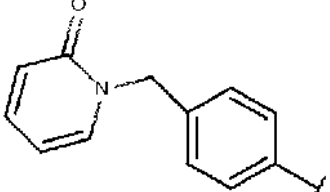
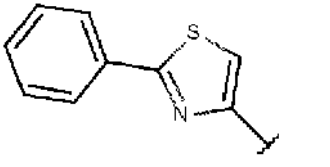
N.º de ejemplo	G14	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
121		455,6	456,2
122		468,6	469,2
123		444,6	445

Tabla 11

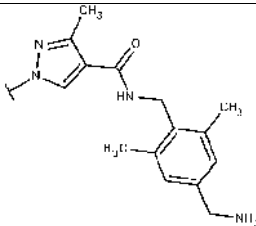
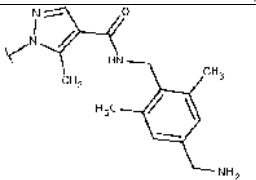
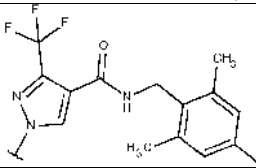
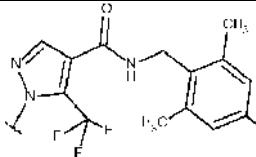
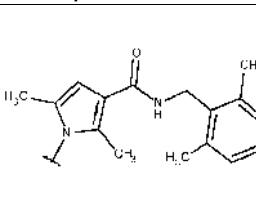
N.º de ejemplo	G15	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
124		427,55	428,00
125		427,55	428,01
126		481,53	481,88
127		481,53	481,89
128		440,58	441,07



Tabla 12

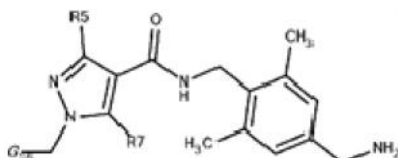
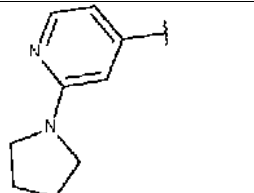
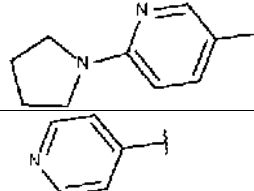
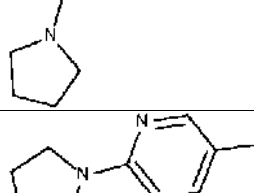
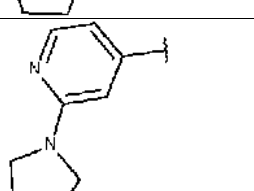
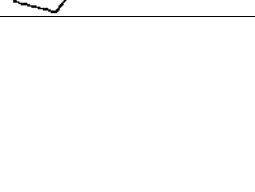
					
N.º de ejemplo	G16	R5	R7	PM base libre	[M+H] <sup>+</sup>
129		CF <sub>3</sub>	H	486,54	487,03
130		CF <sub>3</sub>	H	486,54	
131		H	CH <sub>3</sub>	432,57	432,99
132		CH <sub>3</sub>	H	432,57	
133		CH <sub>3</sub>	H	432,57	432,99

Tabla 13

N.º de ejemplo	Nombre
8	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(5-piridin-3-il-tiofen-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
9	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(4-fenil-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
10	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(5-fenil-tiofen-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
11	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(3-fenil-isoxazol-5-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
12	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-benzotiazol-2-ilmetil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
13	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(4-piridin-3-il-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
14	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(4-piridin-4-il-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
15	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
16	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(6-fenil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
17	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[2,3']bipiridinil-6-ilmetil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
18	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
19	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(5-fenil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
20	4-amidometil-bencilamida de 2,5-dimetil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico
21	5-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(4-piridin-4-il-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
22	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(5-fenil-tiofen-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
23	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilmetil]-1H-pirrol-3-carboxílico
24	4-aminometil-bencilamida de ácido 5-metil-2-fenil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
25	4-aminometil-bencilamida de ácido 2-metil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
26	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[2-(2-tienil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
27	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[2-(3-clorofenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-pirrol-3-carboxílico

28	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[2-(4-clorofenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-pirrol-3-carboxílico
29	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[2-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-m-tolil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
31	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
32	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
33	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(3-metoxifenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
34	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(4-metoxifenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
35	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-p-tolil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
36	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-piridin-4-il-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
37	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
38	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(2-bencil-tiazol-4-ilmetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
39	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-furan-3-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
40	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-pirazin-4-il-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
41	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[2-(4-etoxi-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
42	[(R)-1-(4-aminometil-fenil)-etil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
43	6-(aminometil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
44	(6-aminometil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 1-[2-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
45	4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 2,5-Dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
46	4-aminometil-3-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
47	4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 2,5-Dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
48	4-((R)-1-amino-cetil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

## ES 2 623 895 T3

49	4-aminometil-2-cloro-bencilamida de ácido 2,5-Dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
50	4-aminometil-2-trifluorometil-bencilamida de ácido 2,5-Dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
51	4-((S)-1-amino-cetil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
52	[1-(4-aminometil-fenil)-ciclopropil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
53	4-aminometil-3-metoxi-bencilamida de ácido 2,5-Dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
54	4-aminometil-3-metoxi-bencilamida de ácido 2,5-Dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
55	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
56	4-aminometil-2-cloro-bencilamida de 1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
57	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-bencil-5-metil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
58	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(3-etoxibencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
59	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-etoxi-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
60	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-benciloxi-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
61	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
62	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(3-carbamoil-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
63	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-carbamoil-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
64	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(3-ciano-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
65	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-ciano-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
66	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(3-aminometil-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
67	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-aminometil-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
68	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(acetilamino-metil)-bencil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
69	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-bifenil-3-ilmetil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
70	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-bifenil-3-ilmetil-2,5-dimetil-1H-pirrol-4-carboxílico
71	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(3-piridin-3-il-bencil)-1H-pirrol-3-carboxílico
72	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(3-piridin-3-il-bencil)-1H-pirrol-4-carboxílico
73	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(3-morfolin-3-il-bencil)-1H-pirrol-4-carboxílico
74	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(3-piperidin-3-il-bencil)-1H-pirrol-1-carboxílico
75	4-aminometil-bencilamida de 5-bencil-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

ES 2 623 895 T3

76	4-aminometil-bencilamida de 5-bencil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
77	4-aminometil-bencilamida de 5-bencil-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
78	4-aminometil-bencilamida de 5-bencil-4-metil-1-propil-1H-pirrol-2-carboxílico
79	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-isopropilcarbamoil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
80	4-aminometil-bencilamida de ácido 2-metil-1-(5-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
81	4-aminometil-bencilamida de ácido 2-metil-1-(3-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
82	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(2-fenil)-tiazol-4-ilmetil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
83	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(2-fenil)-tiazol-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
84	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-bencil-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico
85	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
86	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
87	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(piperidin-1-carbonil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
88	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-(4-fenoxi-bencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
89	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
90	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
91	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
92	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico
93	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-1-carboxílico
94	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
95	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico
96	4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
97	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
98	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
99	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico

ES 2 623 895 T3

100	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-1-carboxílico
101	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
102	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico
103	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
104	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico
105	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
106	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
107	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
108	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
109	4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
110	4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
111	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
112	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
113	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
114	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-4-carboxílico
115	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-4-carboxílico
116	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
117	4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
118	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
119	4-aminometil-3-fluoro-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
120	4-aminometil-3-fluoro-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
121	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico

ES 2 623 895 T3

122	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico
123	4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
124	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
125	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
126	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
127	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
128	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
129	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
130	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
131	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
132	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3-metil-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico
133	4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Tabla 14

## Datos de RMN de ejemplos

N.º de ejemplo	Disolvente	Desplazamiento químico (ppm)
8	d6-DMSO	2,16 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,20–3,38 (2H, s, br), 3,66 (2H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,03 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,15–7,25 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,40–7,43 (1H, m), 7,98–8,01 (1H, m), 8,04 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz).
9	CD <sub>3</sub> OD	2,24 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,77 (2H, s), 4,48 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,24–7,37 (7H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,57 (2H, d, J = 1,2 Hz).
10	CD <sub>3</sub> OD	2,19 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,48 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,25–7,37 (7H, m), 7,56 (2H, d, J = 7,5 Hz).
11	CD <sub>3</sub> OD	2,28 (3H, s), 2,55 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,50 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,29 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,57 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,44–7,50 (3H, m), 7,77–7,80 (2H, m).
12	CD <sub>3</sub> OD	2,23 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,48 (2H, s), 5,50 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 1,0 Hz), 7,51 (1H, ddd, J = 8,2, 8,2, 1,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,2 Hz).
13	d6-DMSO	2,48–2,50 (6H, m) 3,89 (2H, s) 4,34 (2H, d, J = 8,0 Hz) 5,26 (2H, d, J = 8,0 Hz) 6,29 (1H, s) 7,17–7,43 (8H, m) 7,91 (1H, d, J = 4,0 Hz) 8,48 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 8,90 (1H, s)
14	CD <sub>3</sub> OD	2,16 (3H, s) 2,43 (3H, s) 3,72 (2H, s) 4,36 (2H, s) 5,21 (2H, s) 6,19 (1H, s) 7,16–7,33 (5H, m) 7,48–7,59 (2H, m) 7,76–7,79 (1H, m) 8,39–8,44 (2H, m)
15	d6-DMSO	2,12 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,62–2,85 (2H, s, br), 3,21–3,37 (2H, br), 3,41 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,65–3,69 (4H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,93 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,29 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,5, 8,5 Hz), 8,02 (1H, t, J = 6,0 Hz)
16	d6-DMSO	2,17 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,28–3,48 (2H, s, br), 3,73 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,21 (2H, d), 6,34 (1H, d, J = 0,5 Hz), 6,67–6,72 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,41–7,52 (3H, m), 7,82–7,89 (2H, m), 8,06–8,08 (2H, m), 8,14 (1H, t, J = 6,0 Hz)
17	d6-DMSO	2,17 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,28–3,45 (2H, s, br), 3,68 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,24 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51–7,54 (1H, m), 7,89 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,11 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,39 (1H, dt, J = 1,9, 7,9 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 1,6, 5,0 Hz), 9,23–9,26 (1H, m)
18	CD <sub>3</sub> OD	2,26 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,73 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,91 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,24–7,30 (4H, m), 7,42–7,45 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,93–7,97 (2H, m).



ES 2 623 895 T3

19	d6-DMSO	2,25 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,97 (2H, dt, J = 11,4, 5,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,94 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48–7,51 (3H, m), 7,86–7,89 (2H, m), 8,11 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,20–8,45 (2H, s, br)
20	CD <sub>3</sub> OD	7,52–7,42 (4H, m), 7,36 (1H, dd, J = 5,0, 1,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 5,0, 3,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 3,0, 1,0 Hz), 6,27 (1H, s), 5,31 (2H, d, J = 0,6 Hz), 4,57 (2H, s), 4,14 (2H, s), 2,55 (3H, s), 2,28 (3H, s).
21	CD <sub>3</sub> OD	2,22 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,76 (2H, s), 4,46 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,24–7,31 (5H, m), 7,36–7,40 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 5,0, 1,5 Hz), 8,68 (1H, dd, J = 1,6, 0,7 Hz).
22	CD <sub>3</sub> OD	2,23 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,22 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,21–7,36 (7H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,3 Hz).
23	CD <sub>3</sub> OD	2,23 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,48 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, s).
24	CD <sub>3</sub> OD	2,28 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,32 (2H, s), 5,03 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,41 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,69 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32–7,36 (5H, m), 7,41–7,43 (3H, m), 7,84–7,86 (2H, m).
25	d6-DMSO	2,53 (3H, s), 3,28 (2H, br s), 3,66 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,21 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,79 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,15–7,24 (4H, m), 7,30 (1 H, s), 7,47–7,51 (3H, m), 7,88–7,93 (2H, m), 8,13 (1 H, t, J = 6,1 Hz).
26	CD <sub>3</sub> OD	2,25 (3H, s), 2,52 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,50 (2H, s), 5,16 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,24 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 5,0, 3,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 5,0, 1,0 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 3,5, 1,0 Hz).
27	CD <sub>3</sub> OD	2,27 (3H, s), 2,54 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,50 (2H, s), 5,22 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,24 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,84 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45–7,47 (2H, m), 7,82–7,85 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J = 2,2, 1,4 Hz).
28	CD <sub>3</sub> OD	2,25 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,79 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz).
29	d6-DMSO	2,24 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,10–3,43 (2H, s, br), 3,66 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,16 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,15–7,24 (4H, m), 7,30 (1H, s), 7,33–7,35 (1H, m), 7,52–7,57 (1H, m), 7,66–7,69 (1 H, m), 7,73–7,75 (1H, m), 8,02 (1 H, t, J = 6,1 Hz).
30	d6-DMSO	2,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,80–3,38 (2H, br s), 3,66 (2H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,15 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,15–7,24 (5H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,03 (1H, t, J = 6,1 Hz).
31	d6-DMSO	2,26 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,80 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,19 (2H, s), 5,20–5,55 (2H, s, br), 6,29 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, ddd, J = 8,0, 4,9, 0,6 Hz), 8,08 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,26 (1H, dt, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 9,09 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ES 2 623 895 T3

32	CD <sub>3</sub> OD	2,25 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,77 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,24 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,26–7,32 (4H, m), 7,87 (2H, dd, J = 4,8, 1,4 Hz), 8,60 (2H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz).
33	CD <sub>3</sub> OD	2,25 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,20–3,45 (2H, br s), 3,66 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,05–7,08 (1H, m), 7,18–7,25 (5H, m), 7,38–7,48 (3H, m), 8,04 (1H, t, J = 6,1 Hz).
34	d6– DMSO	2,25 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,20–3,40 (2H, br s), 3,71 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,13 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,05 (2H, dt, J = 8,9, 2,9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (2H, dt, J = 8,9, 2,9 Hz), 8,04 (1H, t, J = 6,1 Hz).
35	d6– DMSO	2,08 (2H, br s), 2,24 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,17–7,24 (5H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,02 (1H, t, J = 6,0 Hz).
36	CD <sub>3</sub> OD	2,24 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,95 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37–7,40 (1H, m), 7,86 (1H, dt, J = 7,8, 6,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,51–8,53 (1H, m).
37	CD <sub>3</sub> OD	2,26 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,52 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,54–7,59 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 2,8, 1,4 Hz).
38	d6– DMSO	2,18 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,22–3,36 (2H, br s), 3,68 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,10 (2H, s), 6,25 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,98 (1H, s), 7,18–7,28 (5H, m), 7,31–7,35 (4H, m), 8,02 (1H, t, J = 6,1 Hz).
39	d6– DMSO	2,22 (3H, s), 2,51 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,72–5,10 (2H, br s), 5,12 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 1,1, 0,9 Hz), 7,05 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 1,8, 1,6 Hz), 8,07 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 1,2, 1,0 Hz).
40	d6– DMSO	2,26 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,46–7,70 (2H, br s), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 14,3, 1,5 Hz), 9,24 (1H, d, J = 1,4 Hz).
41	d6– DMSO	1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,25 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,26–3,46 (2H, br), 3,69 (2H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,12 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, t, J = 6,0 Hz).
42	d6– DMSO	1,38 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,26 (3H, s), 2,33 (3H, t, J = 2,0 Hz), 2,67 (1H, t, J = 1,7 Hz), 3,28 (2H, d, J = 10,5 Hz), 3,37 (1H, s), 3,65 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,39 (1H, s), 7,22–7,28 (5H, m), 7,49 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 3,0 Hz).
43	d6– DMSO	2,25 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,32 (2H, s, br), 3,82 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,15 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47–7,52 (3H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,88–7,92 (2H, m), 8,12 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,41 (1H, s).

ES 2 623 895 T3

44	d6- DMSO	2,10 (2H, br s), 2,24 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,74 (2H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,16 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,52–7,57 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,0,2,2 Hz), 7,65–7,75 (2H, m), 8,10 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,8 Hz).
45	CD <sub>3</sub> OD	2,23 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,46 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,25 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,79 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 11,1, 1,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42–7,45 (3H, m), 7,89–7,91 (2H, m).
46	d6- DMSO	2,27 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,16 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,14–7,15 (2H, m), 7,26–7,29 (2H, m), 7,49–7,53 (3H, m), 7,89–7,91 (2H, m), 8,03 (2H, s, s, br), 8,09 (1H, t, J = 6,0 Hz).
47	d6- DMSO	2,27 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,33 (2H, s), 3,89 (2H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,17 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,23–7,32 (3H, m), 7,49–7,52 (3H, s), 7,88–7,91 (2H, m), 8,09 (1H, t, J = 5,6 Hz).
48	d6- DMSO	1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,27 (3H, s, br), 2,32–2,33 (2H, m), 2,66–2,68 (1H, m), 4,35 (3H, d, J = 6,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (3H, dd, J = 5,2 Hz, 1,9 Hz), 7,89–7,91 (2H, m), 8,12 (3H, s, s, br)
49	d6- DMSO	2,28 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,77 (2H, br s), 3,69 (2H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,18 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,21 (2H, s), 7,30 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,49–7,55 (3H, m), 7,90–7,92 (2H, m), 8,07 (1H, t, J = 6,0 Hz).
50	d6- DMSO	2,29 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,07 (2H, br s), 3,78 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,18 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49–7,55 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,90–7,92 (2H, m), 8,13 (1H, t, J = 5,8 Hz).
51	d6- DMSO	1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,27 (3H, br.s), 2,32–2,33 (1H, m), 2,59–2,60 (1H, m), 2,66–2,68 (1H, m), 4,35 (3H, d, J = 6,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,28 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (3H, dd, J = 5,1 Hz, 1,9 Hz), 7,89–7,92 (2H, m), 8,12 (3H, s, br)
52	d6- DMSO	0,85 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,66–1,81 (2H, m), 2,26 (3H, s), 3,28 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,65 (2H, s), 4,79 (1H, q, J = 8,8 Hz), 5,14 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,21–7,27 (5H, m), 7,48 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz) (3H, s, enmascarado por DMSO)
53	d6- DMSO	2,26 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,75–3,80 (2H, s, brs), 3,78 (3H, s), 4,33–4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,16 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,83–6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, s), 7,22–7,24 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,28 (1H, s), 7,48–7,52 (3H, m), 7,89–7,91 (2H, m), 8,06–8,09 (1H, t, J = 6,0 Hz)
54	d6- DMSO	2,27 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,68 (2H, s, br), 3,81 (3H, s), 4,29–4,30 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,17 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,80–6,82 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, s), 7,04–7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (1H, s), 7,48–7,52 (3H, m), 7,78–7,85 (1H, m), 7,89–7,92 (2H, m)
55	CD <sub>3</sub> OD	2,18 (3H, s), 2,46 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,57 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,29–7,31 (1H, m), 7,34–7,39 (2H, m), 7,44–7,50 (4H, m).

## ES 2 623 895 T3

56	CD <sub>3</sub> OD	2,20 (3H, s), 2,46 (3H, s), 4,15 (2H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,19 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,28–7,42 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,6 Hz).
57	CD <sub>3</sub> OD	2,20 (3H, s), 3,76 (2H, s), 4,22 (2H, s), 4,84 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,70 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,04–7,26 (10H, m).
58	d6– DMSO	1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,07 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,46–3,89 (2H, br s), 3,74 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,04 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,37 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 7,17–7,29 (5H, m), 8,12 (1H, t, J = 6,1 Hz).
59	d6– DMSO	1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,07 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,74–4,10 (2H, br s), 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,99 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 6,1 Hz).
60	d6– DMSO	2,08 (3H, s), 3,37 (2H, s), 3,98 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,00 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28–7,35 (4H, m), 7,37–7,45 (6H, m), 8,14 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,27–8,38 (2H, s, br)
61	d6– DMSO	2,08 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,00 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,23–8,35 (2H, s, br)
62	d6– DMSO	2,08 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,98 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,13 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35–7,42 (5H, m), 7,51 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,19 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,20–8,29 (2H, s, br)
63	d6– DMSO	2,07 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 5,8 Hz), 4,24 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,14 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (3H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, s), 8,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,19–8,27 (2H, s, br)
64	d6– DMSO	2,07 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,17 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,15–8,28 (3H, m)
65	d6– DMSO	2,05 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,336 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,21 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,25–8,34 (2H, s, br)
66	d6– DMSO	2,10 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,98 (4H, d, J = 5,2 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,09 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,83–6,87 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 3,4 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,24–8,38 (4H, s, br)

ES 2 623 895 T3

67	d6- DMSO	2,07 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,70 (4H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 5,11 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz ), 8,23–8,36 (4H, s, br)
68	d6- DMSO	1,84 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,98 (2H, dt, J = 5,8, 5,7 Hz), 4,19 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,40 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,25 (2H, s, br), 8,31 (1H, d, J = 6,0 Hz).
69	d6- DMSO	2,10 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,72 (2H, s, br), 3,69 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 5,16 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,7 Hz ), 7,20–7,26 (5H, m), 7,34–7,47 (4H, m), 7,52–7,63 (3H, m), 8,08 (1H, t, J = 6,1 Hz ).
70	d6- DMSO	2,10 (3H, s), 2,20 (2H, s, br), 2,40 (3H, s), 3,67 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz ), 5,13 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,20–7,26 (4H, m), 7,32–7,39 (1H, m), 7,41–7,47 (2H, m), 7,52–7,63 (4H, m), 8,08 (1H, t, J = 6,1 Hz ).
71	d6- DMSO	2,11 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,20–3,40 (2H, s, br), 3,69 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 5,18 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 7,5 Hz ), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,34 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,5 Hz ), 7,47–7,50 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz ), 7,99–8,01 (1H, m), 8,09 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz ), 8,81–8,83 (1H, m)
72	d6- DMSO	2,11 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,20–3,40 (2H, br s), 3,68 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,19 (2H, s), 6,36 (1 H, s), 6,86 (1H, d, J = 7,5 Hz ), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz ), 7,43 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,5 Hz ), 7,62 (2H, dd, J = 1,5, 4,5 Hz ), 7,68 (1H, d, J = 7,5 Hz ), 8,09 (1H, t, J = 6,1 Hz ), 8,63 (2H, dd, J = 1,5, 4,5 Hz )
73	d6- DMSO	2,08 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,04 (4H, t, J = 4,9 Hz ), 3,23–3,37 (2H, s, br), 3,68 (2H, s), 3,71 (4H, t, J = 4,9 Hz ), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 5,01 (2H, s), 6,19 (1H, 7,6 Hz ), 6,31 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 2,1, 9,2 Hz ), 7,12–7,15 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 8,05 (1H, t, J = 6,1 Hz)
74	d6- DMSO	1,48–1,54 (2H, m), 1,55–1,59 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,05–3,09 (4H, m) 3,25–3,36 (2H, s, br), 3,72 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz ), 5,00 (2H, s)m 6,16 (1H, d, J = 7,5 Hz ), 6,31 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz ), 7,10 (1H, t, J = 7,8 Hz ), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 8,06 (1 H, t, J = 6,0 Hz )
75	CD <sub>3</sub> OD	2,05 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,91 (2H, s), 3,97 (2H, s), 4,46 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (4H, s).
76	d6- DMSO	1,92 (3H, s), 3,19–3,42 (2H, s, br), 3,67 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12–7,30 (9H, m), 8,25 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,10 (1H, s, br).
77	d6- DMSO	0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz ), 2,01 (3H, s), 3,69 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,0 Hz ), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 6,69 (1H, s), 7,07 (2H, d, J = 7,2 Hz ), 7,14–7,22 (4H, m), 7,25–7,31 (5H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,1 Hz)

## ES 2 623 895 T3

78	d6- DMSO	0,67 (3H, t, J = 7,6 Hz ), 1,24–1,34 (2H, m), 2,01 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 7,6 Hz ), 4,32 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 6,68 (1H, s), 7,07 (2H, d, J = 7,2 Hz ), 7,16–7,22 (4H, m), 7,25–7,31 (5H, m), 8,35 (1H, t, J = 6,1 Hz )
79	d6- DMSO	1,15 (6H, d, J = 7,6 Hz), 3,68–3,74 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,03–4,13 (1H, m), 4,41 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,40 (2H, s), 7,31–7,41 (6H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, s), 8,15 (2H, br.s + sal <i>HCl</i> ), 8,28 (1H, s), 8,69 (1H, t, J = 6,0 Hz)
80	CD <sub>3</sub> OD	2,68 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,50 (2H, s), 5,46 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,39–7,46 (3H, m), 7,89–7,92 (3H, m).
81	CD <sub>3</sub> OD	2,40 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,48 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,36 (4H, s), 7,41–7,46 (4H, m), 7,89–7,93 (2H, m), 8,16 (1H, s).
82	d6- DMSO	3,98 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,61 (2H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49–7,53 (3H, m), 7,76 (1H, s), 7,91–7,94 (2H, m), 8,15–8,40 (2H, s, br), 8,55 (2H, s), 8,94 (1H, t, J = 5,8 Hz)
83	d6- DMSO	3,98 (2H, q, J = 5,64 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,96), 5,61 (2H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,16), 7,42 (2H, d, J = 8,16 Hz), 7,50 (3H, m), 7,76 (1H, s), 7,93 (2H, d.d, J = 2,44, 7,16 Hz), 8,33 (2H, s, br), 8,56 (1H, s), 8,96 (1H, t)
84	CD <sub>3</sub> OD	4,05 (2H, s) 4,44 (2H, s) 5,25 (2H, s) 6,96–7,03 (2H, m) 7,22–7,36 (4H, m) 7,39–7,57 (7H, m) 7,66–7,68 (1H, m) 8,09 (1H, s)
85	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 3,98 (2H, q, J = 5,68 Hz), 4,38 (2H, d J = 5,92 Hz), 5,21 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,15 (2H, d, J = 5,68 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,16 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,60 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,08), 7,39 (2H, d, J = 8,04 Hz), 7,51 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,68 (1H, t, J = 6,08 Hz)
86	d6- DMSO	2,08 (3H, s), 2,14 (3H, s), 3,98 (2H, q, J = 5,82 Hz ), 4,39 (2H, d, J = 6,79 Hz ), 5,16 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,01 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,01 Hz ), 7,32 (2H, d, J = 8,33 Hz ), 7,38 (2H, d, J = 8,33 Hz ), 7,89 (1H, s), 8,08 (3H, s, br), 8,24 (1H, s), 8,67 (1H, t, J = 5,90 Hz ).
87	d6- DMSO	3,23 (2H, s, br), 3,55 (2H, s, br), 3,88 (6H, s, br), 3,98 (2H, q, J = 5,8 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,39 (2H, s), 7,27– 7,36 (6H, m), 7,40 (2H, d, 8,1 Hz), 7,94 (1H, s), 8,25 (2H, s, br), 8,31 (1H, s), 8,71 (1H, s)
88	d6- DMSO	3,99 (2H, q, J = 5,19 Hz ), 4,41 (2H, d, J = 6,136 Hz ), 5,45 (2H, s), 7,00– 7,03 (4H, m), 7,14–7,18 (1H, m), 7,33– 7,39 (7H, m), 8,07 (3H, s, br), 8,81 (1H, s), 9,07–9,10 (1H, m).
89	d6- DMSO	0,88–0,95 (2H, m), 0,97–1,04 (2H, m), 2,50–2,70 (2H, br s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,07 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,16–7,31 (8H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 1,5, 6,8 Hz), 7,87 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,55 (1H, t, J = 6,0 Hz).
90	d6- DMSO	2,06 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,06 (4H, s), 6,23 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,32 (1H, s), 6,40 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,86–6,88 (2H, m), 7,23–7,25 (2H, m), 7,27–7,29 (2H, m), 7,32–7,34 (2H, m), 7,42 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,4, 2,0, 6,8 Hz), 8,11 (1H, t, J = 6,0 Hz).

## ES 2 623 895 T3

91	d6- DMSO	2,07 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,67 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,07 (4H, s), 6,24 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,32–6,37 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J = 0,7, 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,09 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,8 Hz), 7,72–7,79 (1H, m), 7,93 (1H, t, J = 5,9 Hz).
92	d6- DMSO	0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,03 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,70 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,06–7,16 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 8,23 (1H, t, J = 5,9 Hz).
93	d6- DMSO	0,80–0,88 (2H, m), 0,88–0,98 (5H, m), 1,98 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,13 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,03 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,67 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,11–7,28 (6H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 8,32 (1H, t, J = 6,1 Hz).
94	d6- DMSO	1,87 (1H, s), 1,96 (1H, t, J = 1,2 Hz), 2,01 (3H, s), 2,32–2,35 (8H, m), 3,69 (1H, s), 4,28 (1H, s), 4,34 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,03–5,04 (4H, m), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,28–6,29 (1H, m), 6,38–6,40 (1H, m), 6,83–6,85 (2H, m), 6,92–6,93 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,21–7,23 (2H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,4, 2,0, 6,8 Hz) ppm. NH2 no observado
95	d6- DMSO	0,95 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,87 (2H, s), 1,94 (3H, s), 1,96 (2H, t, J = 1,24 Hz), 2,31 (6H, s), 3,91 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,35 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,04 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,38–6,41 (1H, m), 6,21–6,22 (1H, m), 6,89–6,96 (2H, m), 7,01–7,03 (2H, m), 7,19–7,21 (2H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,1 Hz), 7,73–7,78 (2H, m)
96	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,69–3,03 (2H, br s), 3,69 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,06 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,26–6,36 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,18–7,31 (5H, m), 7,46–7,55 (1H, m), 8,07 (1H, t, J = 6,2 Hz).
97	d6- DMSO	2,04 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,23 (2H, br s), 3,70 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,11 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,08–7,15 (2H, m), 7,19–7,22 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,98 (1H, t, J = 5,5 Hz).
98	d6- DMSO	0,82–0,90 (2H, m), 0,90–0,96 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,55 (2H, br s), 4,31 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,05 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11–7,21 (4H, m), 7,21–7,27 (3H, m), 7,52 (1H, s), 8,05 (1 H, t, J = 6,1 Hz).
99	d6- DMSO	0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82 (2H, s, br), 1,98 (6H, m), 2,27 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,17 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,04–7,17 (5H, m), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,21 (1H, t, J = 5,9 Hz).

ES 2 623 895 T3

100	d6- DMSO	0,82–0,88 (2H, m), 0,88–0,98 (5H, m), 1,98 (6H, s), 3,92 (2H, s), 4,13 (2H, q, J = 6,9 Hz ), 4,31 (2H, d, J = 6,1 Hz ), 5,17 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz ), 7,19–7,26 (3H, m), 7,49 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 6,1 Hz ).
101	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02–2,14 (2H, s, br), 2,32 (6H, s), 2,34 (3H, s), 3,61 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 5,0 Hz ), 5,03 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 6,95 (2H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,22 (1H, s), 7,42 (1H, t, J = 5,0 Hz ), 7,51 (1H, s).
102	d6- DMSO	0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz ), 1,94 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,32 (6H, s), 3,66 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 6,9 Hz ), 4,35 (2H, d, J = 5,0 Hz ), 5,17 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,97–7,01 (m, 4H), 7,10 (2H, d, J = 8,2 Hz ), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 5,0 Hz ).
103		0,79–0,95 (4H, m), 1,98 (3H, s), 2,36 (2H, br s), 4,34 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,20 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,12–7,27 (9H, m), 7,51 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,22 (1 H, s), 8,53 (1H, t, J = 6,0 Hz).
104		1,98 (3H, s), 3,20–3,40 (2H, br s), 3,70 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,19 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,12–7,32 (9H, m), 7,52 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,38 (1H, t, J = 6,4 Hz).
105		0,81–0,89 (2H, m), 0,89–0,96 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,66 (2H, br s), 4,32 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,17 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,13–7,24 (7H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,35 (1H, t, J = 6,4 Hz).
106		1,98 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,32 (2H, br s), 3,65 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,21 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,05–7,25 (8H, m), 7,52 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 5,7 Hz).
107		1,98 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,19–2,41 (2H, br s), 3,64 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,19 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08–7,14 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,17 (1H, t, J = 6,2 Hz).
108		1,98 (3H, s), 2,89 (2H, br s), 3,70 (2H, s), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,22 (2H, s), 5,61 (2H, s), 7,11–7,36 (9H, m), 7,52 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,02 (1H, t, J = 6,2 Hz).
109		1,91 (2H, br s), 1,98 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,63 (2H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,22 (2H, s), 5,61 (2H, s), 7,01–7,16 (3H, m), 7,17–7,26 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,85 (1H, t, J = 6,1 Hz).
110		0,87–1,11 (4H, m), 1,99 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,80 (2H, s), 5,22 (2H, s), 5,62 (2H, s), 7,12–7,38 (9H, m), 7,53 (1H, s), 8,62 (1H, s), 9,03 (1H, t, J = 6,3 Hz).
111	d6- DMSO	1,97 (3H, s), 2,14–2,30 (2H, s, br), 2,29 (6H, s), 3,62 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 4,8 Hz ), 5,20 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,97 (2H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,3 Hz ), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz ), 7,22 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,95 (1H, t, J = 4,7 Hz ), 8,23 (1H, s).



## ES 2 623 895 T3

112	d6- DMSO	1,82–2,00 (2H, s, br), 1,98 (3H, s), 2,31 (6H, s), 3,60 (s, 2H), 4,39 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,17 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,95 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,51 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,3 Hz).
113	d6- DMSO	1,91–2,04 (2H, s, br), 1,98 (3H, s), 2,32 (6H, s), 3,60 (2H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3 Hz), 5,21 (2H, s), 5,59 (2H, s), 6,95 (2H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (1H, s), 8,29 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,59 (1H, s).
114	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (6H, s), 3,93 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,18 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,09 (2H, s), 7,14–7,20 (4H, m), 7,23 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,08 (3H, br s), 8,14 (1H, s).
115	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,43 (3H, s), 3,94 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,20 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,06–7,09 (4H, m), 7,15–7,18 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,08 (2H, br s), 8,14 (1H, s).
116	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,43 (3H, s), 3,94 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,20 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,06–7,09 (4H, m), 7,15–7,18 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,08 (2H, br s), 8,14 (1H, s).
117	d6- DMSO	1,99 (3H, s), 2,09 (2H, br s), 3,71 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,80 (1H, t, J = 5,9 Hz).
118	d6- DMSO	1,98 (3H, s), 2,30 (6H, s), 3,61 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 4,7 Hz), 5,21 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,98 (2H, s), 7,17–2,26 (5H, m), 7,53 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 4,6 Hz), 8,38 (1H, s)
119	d6- DMSO	1,70–2,20 (2H, br s), 1,99 (3H, s), 2,18 (3H, d, J = 1,6 Hz), 3,71 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,23 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,21–7,29 (6H, m), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 5,2 Hz).
121	d6- DMSO	0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (8H, m), 3,67 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,68 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15–7,29 (5H, m), 7,49 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 6,1 Hz).
122	d6- DMSO	0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,13 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,03 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,68 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17–7,23 (4H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, ddd, J = 8,8, 6,6, 2,1 Hz), 7,70–7,76 (1H, m), 8,35 (1H, t, J = 6,2 Hz).
123	d6- DMSO	1,11 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,05 (3H, s), 3,67 (2H, s), 4,10 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,40 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,66 (1H, s), 7,15–7,28 (5H, m), 7,44–7,53 (3H, m), 7,86–7,93 (2H, m), 8,34 (1H, t, J = 6,2 Hz).

5	124	d6-DMSO	2,31 (3H, s), 2,36 (6H, s), 2,80 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 5,72 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,46 (2H, s), 7,09 (2H, s), 7,68–7,75 (2H, m), 7,91–7,92 (1H, m), 7,98–8,07 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,37 (3H, s), 8,62 (1H, d, J = 7,56 Hz).
10	126	d6-DMSO	2,36 (6H, s), 2,87 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,68 (2H, s), 7,13 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,17–8,34 (4H, m), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,78 (1H, br, s).
15	127	d6-DMSO	2,37 (6H, s), 2,89 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 5,36 Hz), 4,43 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,80 (2H, s), 7,14 (2H, s), 7,76–7,82 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,37 (3H, s), 8,64 (1H, s), 8,81 (1H, br, s).
20	128	d6-DMSO	2,07 (3H, s), 2,35 (6H, s), 2,41 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 4,7 Hz), 5,25 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,97 (2H, s), 7,30–7,34 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, br, s), 7,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,1 Hz).
25	129	d6-DMSO	2,01 (4H, s), 2,37 (6H, s), 3,65–3,72 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,55 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,03 (1H, s), 7,16 (2H, s), 7,92 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,42 (2H, s), 8,49 (1H, s), 8,58 (1H, s).

### 30 Procedimientos biológicos

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

### 35 Determinación de la CI<sub>50</sub> para la calicreína plasmática

La actividad inhibidora de calicreína plasmática *in vitro* se determinó usando procedimientos estándar publicados (véase, por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe–Seyler, 1992, 373, 1025). La calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 37 °C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de la CI<sub>50</sub> valor para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos a partir de estos ensayos se muestran en la tabla 15 a continuación. Generalmente, pero no exclusivamente, los compuestos preferidos demuestran una CI<sub>50</sub> de menos de 200 Nm.

**Tabla 15**

N.º de ejemplo	CI <sub>50</sub> (CaIP humana) nM
1	63
2	15
3	6
4	121
8	348
9	543
10	571
11	2419
12	5119
13	2383

ES 2 623 895 T3

14	2295
15	5694
16	186
17	492
18	435
19	768
20	4947
21	4522
22	3269
23	1596
24	431
25	1327
26	437
27	848
28	1326
29	140
30	773
31	251
32	732
33	919
34	3599
35	2100
36	203
37	170
38	2311
39	1092
40	1661
41	4704
42	953
43	196
44	355
45	135
46	1164
47	74
48	624
49	89

ES 2 623 895 T3

50	56
51	341
52	475
53	677
54	30
55	3267
56	3856
57	7178
58	4915
59	2742
60	3115
61	2990
62	6034
63	7338
64	6253
65	4558
66	5383
67	3503
68	2093
69	689
70	4593
71	702
72	3021
73	7580
74	1584
75	4499
76	8767
77	3722
78	4133
79	5546
80	2340
81	695
82	488
83	452
84	8379
85	11
86	7
87	5480
88	6989
89	226
90	114
91	29
92	40
93	2845
94	11

5	101	4
	102	11
	103	694
	104	30
	105	941
10	106	2
	107	3
	108	33
	109	5
15	110	2584
	111	1
	112	2
20	113	2
	114	0,6
	115	8
25	116	11699
	117	51
	118	1
	119	9
30	121	155
	122	151
	123	2149
35	124	2
	125	3
	126	3
40	127	731
	128	934
	129	24
45	5	16
	96	63
	97	28
	98	701
50	99	38
	100	2321

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

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

La actividad inhibitora de KLK1 *in vitro* se determinó usando procedimientos estándar publicados (véase, por ejemplo, Johansen et al., *Int. J. Tiss. Reac.* 1986, 8, 185; Shori et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **43**, 1209; Stürzebecher *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe–Seyler*, 1992, **373**, 1025). La KLK1 humana (Callbiochem) se incubó a 37 °C con el sustrato fluorogénico H–DVal–Leu–Arg–AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de la  $CI_{50}$  valor para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos a partir de este ensayo se muestran en la tabla 15 a continuación:

Tabla 16 (actividad de KLK1)

N.º de ejemplo	Cl <sub>50</sub> (KLK1 humana) nM
1	> 10,000
2	> 10,000
3	> 10,000
4	> 10,000
8	6360
9	> 10,000
10	> 10,000
11	> 10,000
12	> 10,000
13	> 10,000
14	6370
15	> 10,000
16	> 10,000
17	> 10,000
18	> 10,000
19	> 10,000
20	2400
21	7500
22	> 10,000
23	> 10,000
24	> 10,000
25	> 10,000
26	> 10,000
27	> 10,000
28	> 10,000
29	> 10,000
30	> 10,000
31	8080
32	> 10,000
33	> 10,000
34	> 10,000
35	> 10,000
36	> 10,000
37	> 10,000
38	> 10,000
39	> 10,000
40	> 10,000
41	> 10,000
42	> 10,000
43	> 10,000
44	> 10,000

ES 2 623 895 T3

45	> 10,000
46	4890
47	> 10,000
48	> 10,000
49	> 10,000
50	> 10,000
51	> 10,000
52	> 10,000
53	> 10,000
54	> 10,000
56	5480
57	> 10,000
58	> 10,000
59	> 10,000
60	> 10,000
61	> 10,000
62	> 10,000
63	> 10,000
64	> 10,000
65	> 10,000
66	4230
67	6970
68	> 10,000
69	> 10,000
70	> 10,000
71	> 10,000
72	> 10,000
73	> 10,000
74	> 10,000
75	> 10,000
76	> 10,000
77	> 10,000
78	> 10,000
79	> 10,000
80	> 10,000
81	> 10,000
82	> 8660
83	> 10,000
84	> 10,000
85	> 8510
86	> 10,000
87	> 10,000
88	> 10,000
89	> 10,000

ES 2 623 895 T3

90	> 10,000
91	> 10,000
92	10,000
93	> 10,000
94	10900
95	3900
96	> 10,000
97	> 10,000
98	> 10,000
99	> 10,000
100	> 10,000
101	6310
102	4270
103	> 10000
104	> 10000
105	> 10000
106	> 10000
107	> 10000
108	> 10000
109	> 10000
110	> 10000
111	> 10000
112	> 10000
113	> 10000
114	> 10000
115	> 10000
116	> 10000
117	> 10000
118	> 10000
119	> 10000
121	> 10,000
122	> 10,000
123	> 10,000
124	301
125	657
126	566
127	> 10,000
128	2660
129	> 10,000



5 Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para determinar la actividad inhibidora frente a las enzimas relacionadas plasmina, trombina, tripsina, factor Xa y factor XIIa. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir estas enzimas se puede determinar usando el siguiente ensayo biológico:

#### 10 **Determinación de la selectividad de enzima**

Las enzimas serina proteasa humanas plasmina, trombina, tripsina, factor Xa y factor XIIa se analizaron para determinar la actividad enzimática utilizando un sustrato fluorogénico adecuado. La actividad proteasa se midió mediante el control de la acumulación de fluorescencia liberada desde el sustrato durante 5 minutos. La velocidad lineal de aumento de la fluorescencia por minuto se expresó como porcentaje de actividad (%). La Km para la escisión de cada sustrato se determinó mediante transformación estándar de la ecuación de Michaelis-Menten. Los ensayos de inhibidor del compuesto se realizaron a una concentración Km del sustrato y las actividades se calcularon como la concentración de inhibidor que da una inhibición del 50 % (CI<sub>50</sub>) de la actividad enzimática no inhibida (100 %).

20 Los datos adquiridos a partir de estos ensayos se muestran en la tabla 17 a continuación:

**Tabla 17 (datos de selectividad)**

N.º de ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)			
	Trombina	Tripsina	Plasmina	Factor XIIa
1	> 40000	> 40000	> 40000	> 10000
2	> 40000	> 40000	24805	> 10000
83	> 40000	26565	27242	> 8510
84	> 40000	> 40000	> 40000	> 10000
101				> 10000
119				> 40000
124				> 40000
125				> 40000
126				> 40000
127				> 40000

45 **Farmacocinética**

Se realizaron estudios farmacocinéticos de ejemplos seleccionados para evaluar la farmacocinética después de una dosis oral única en ratas Sprague-Dawley macho. Normalmente, se administró a dos o tres ratas una sola dosis por vía oral de 5 ml/kg de una composición nominal de 2 mg/ml (10 mg/kg) de compuesto de ensayo, en 5 % de cremofor:5 % de etanol: 90 % de solución salina tamponada con fosfato o 20 % de Labrasol:80 % de agua. Después de la dosificación, se recogieron muestras de sangre durante un período de 8 horas. Los tiempos de muestreo típicos incluyen 5, 15 y 30 minutos y, después, 1, 2, 4, 6 y 8 horas. Tras la recogida, se centrifugaron las muestras de sangre y se analizó la fracción de plasma para determinar la concentración del compuesto de ensayo mediante LCMS. Los datos de exposición oral adquiridos a partir de estos estudios se muestran a continuación:

60

65

Tabla 18 (datos de exposición oral)

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Dosis v.o. (mg/kg)</b>	<b>C<sub>máx</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (min)</b>
1	11	81	280
2	11	59	300
37	10	171	210
43	8,9	71	240
45	10	228	155
101	9,7	67	300

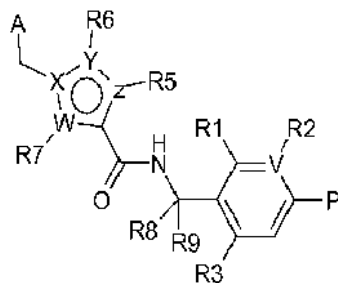
## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10

15



Fórmula (I)

20

en la que

25 V se selecciona entre C y N, tal que el anillo aromático que contiene V es fenilo o piridina;

R2 está ausente cuando V es N; o, cuando está presente, R2 se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

R1 y R3 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

30

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

en la que

35

R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>;

P es -C(R10)(R11)NH<sub>2</sub>;

40

R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo;

R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

45

A se selecciona de morfolina ligada a N, arilo, heteroarilo,

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, H(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CON(R<sub>12</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, flúor y -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

50

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono; donde cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

55

un éter cíclico es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, flúor y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

60

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -morfolinilo, -piperidinilo, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>12</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

65

arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados

independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

5 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

10 heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; en el que el heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

15 R12 y R13 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo; o R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles

20 R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un 7 miembros de anillo heterocíclico de 4, 5, 6 miembros o que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlace y puede estar sustituido opcionalmente con oxo;

en la que

25 cuando R5, R6 y R7 están ausentes o son H:  
bien:

R10 y R11 forman juntos un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

30 o

A es arilo y arilo es fenilo, bifenilo o naftilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR12, -CONR12R13 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR14R15; en la que

35 arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, en el que el arilo<sup>b</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13; y

40 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; en el que el heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

o

45 A es heteroarilo y heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O, en la que heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR12 CONR12R13; en la que

50 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; en la que arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR12, -CONR12R13, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR14R15, CF<sub>3</sub> y NR12R13; y

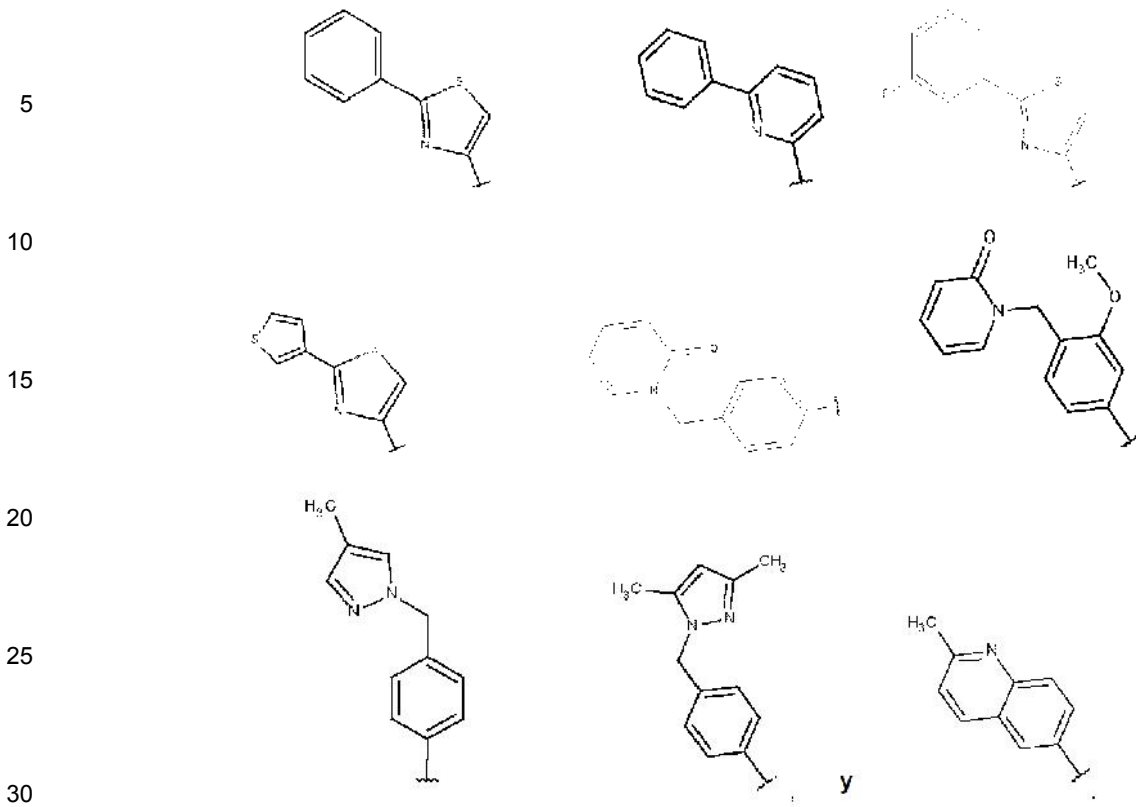
55 heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR12, S y O; en el que el heteroarilo<sup>b</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, -COOR12, -CONR12R13, CF<sub>3</sub> y NR12R13;

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

60 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos uno de R5, R6 y R7 se selecciona de alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF<sub>3</sub>.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que A se selecciona de:

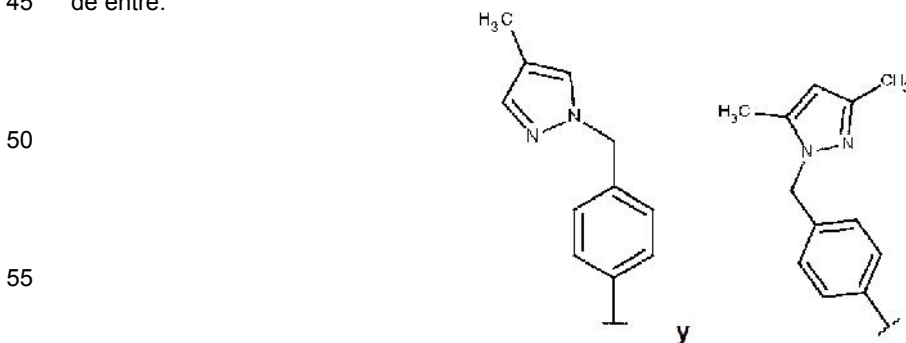
65



35 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es:



45 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5, R6 y R7 están ausentes o H; y A se selecciona de entre:



60 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es N y W, Y y Z son C.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R5 es H, y R6 y R7 son metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R8 y R9 son H.

65 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

W es C;

X es N;

Y es C;

5

Z es C;

R5 es H;

10 R6 y R7 son CH<sub>3</sub>;

R8 and R9 son H; y

R10 y R11 son ambos H o juntos forman un anillo de ciclopropano.

15

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que V es C.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R1 es alquilo y/o R3 es alquilo.

20

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-(1-amino-ciclopropil)-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(6-fenil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[2-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1 H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

6-(aminometil-piridin-3-ilmetil)-mida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico;

4-aminometil-2-cloro-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-2-trifluorometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

40 4-aminometil-2-metoxi-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

45 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico;

50 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico;

55 4-aminometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

60 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico;

65

- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 15 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- 20 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 4-aminometil-bencilamida de ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2,6-carboxílico;
- 25 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-3-fluoro-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 30 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-3-fluoro-2-metil-bencilamida de ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 35 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 3-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 5-metil-1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-metil-quinolin-6-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 4-aminometil-2,6-dimetil-bencilamida de ácido 1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 45 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en medicina.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona de deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia postintervención quirúrgica.
- 55 16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular de la retina asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.
- 60
- 65