

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 439**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2011 PCT/US2011/063950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12078874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2011 E 11846595 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2648511**

54 Título: **Inhibidores de F1F0-ATPasas de tipo pirazolilguanidina y sus usos terapéuticos de éstos**

30 Prioridad:

08.12.2010 US 420950 P

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

26.10.2017

73 Titular/es:

**LYCERA CORPORATION (100.0%)
2800 Plymouth Rd., NCRC, Building 26
Ann Arbor, MI 48109, US**

72 Inventor/es:

**GLICK, GARY D.;
HURD, ALEXANDER R.;
TAYLOR, CLARKE B. y
VANHUIS, CHAD A.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 639 439 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de F_1F_0 -ATPasas de tipo pirazolilguanidina y sus usos terapéuticos de éstos

Campo de la invención

5 La invención proporciona inhibidores de F_1F_0 -ATPasas (p. ej., F_1F_0 -ATPasas mitocondriales) y su uso terapéutico. En particular, la invención proporciona compuestos de tipo pirazolilguanidina que inhiben una F_1F_0 -ATPasa, y compuestos de tipo pirazolilguanidina como agentes terapéuticos para tratar una serie de afecciones médicas.

Antecedentes de la invención

10 Los organismos multicelulares ejercen un control preciso sobre el número de células. Un equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular consigue esta homeostasis. La muerte celular tiene lugar en casi todos los tipos de células de animales vertebrados mediante necrosis o a través de una forma suicida de muerte celular, conocida como apoptosis. La apoptosis se desencadena mediante una serie de señales extracelulares e intracelulares que comparten un mecanismo común de muerte genéticamente programada.

15 Los organismos multicelulares emplean la apoptosis con el fin de dar instrucciones a las células dañadas o innecesarias para que se destruyan a sí mismas por el bien del organismo. Por consiguiente, el control del proceso apoptótico es muy importante para el desarrollo normal, por ejemplo, el desarrollo de los dedos de las manos y los pies del feto requiere la eliminación controlada, mediante apoptosis, de los tejidos interconectores en exceso, así como también la requiere la formación de sinapsis neuronales en el cerebro. De forma similar, la apoptosis controlada es la responsable del desprendimiento del recubrimiento interno del útero (el endometrio) en el inicio de la menstruación. A la vez que la apoptosis desempeña un papel importante a la hora de dar forma a los tejidos y en el mantenimiento celular normal, también constituye un componente de la defensa primaria contra células e invasores (p. ej., virus) que amenazan el bienestar del organismo.

20 No resulta extraño que muchas enfermedades estén asociadas con una desregulación de la muerte celular apoptótica. Los modelos experimentales han establecido una correlación de causa-efecto entre la regulación apoptótica anómala y la patogenicidad de varias enfermedades neoplásicas, autoinmunes y víricas. Por ejemplo, en la respuesta inmune mediada por células, las células efectoras (p. ej., linfocitos T citotóxicos, "LTC") destruyen las células infectadas por virus mediante la inducción de la apoptosis en las células infectadas. Posteriormente, el organismo se basa en el proceso apoptótico para destruir las células efectoras una vez que éstas ya no son necesarias. Normalmente los LTC evitan la autoinmunidad induciendo apoptosis entre ellos e incluso a sí mismos. Los defectos de este proceso se asocian con una serie de enfermedades inmunes tales como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

25 Los organismos multicelulares también emplean la apoptosis con el fin de dar instrucciones a las células con ácidos nucleicos dañados (p. ej., ADN) para que se destruyan a sí mismas antes de volverse cancerosas. Algunos virus que provocan cáncer traspasan esta protección reprogramando las células infectadas (transformadas) para que aborten el proceso apoptótico normal. Por ejemplo, varios virus del papiloma humano (VPH) se han implicado en el origen del cáncer cervical mediante la supresión de la eliminación apoptótica de las células transformadas produciendo una proteína (E6) que desactiva el promotor de la apoptosis p53. De forma similar, el virus de Epstein-Barr (VEB), el agente causante de la mononucleosis y el linfoma de Burkitt, reprograma las células infectadas para que produzcan proteínas que evitan la eliminación apoptótica normal de las células anómalas, de este modo se permite que las células cancerosas proliferen y se extiendan en todo el organismo.

30 Existen otros virus más que manipulan de forma destructiva la maquinaria apoptótica celular sin que provoquen directamente el desarrollo de un cáncer. Por ejemplo, se cree que la destrucción del sistema inmune en individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) progresa mediante linfocitos T $CD4^+$ infectados (aproximadamente 1 de cada 100.000), los cuales dan instrucciones a las células hermanas no infectadas para que se sometan al proceso de apoptosis.

35 Algunos tipos de cáncer que tienen un origen no vírico también han desarrollado mecanismos para escapar de la destrucción por apoptosis. Por ejemplo, las células de melanoma evitan la apoptosis inhibiendo la expresión del gen que codifica Apaf-1. Otras células cancerosas, especialmente las células del cáncer de colon y de pulmón, secretan niveles elevados de moléculas señuelo solubles que inhiben la iniciación de la eliminación mediada por LTC de las células anómalas. La regulación defectuosa de la maquinaria apoptótica también se ha implicado en varias afecciones degenerativas y enfermedades vasculares.

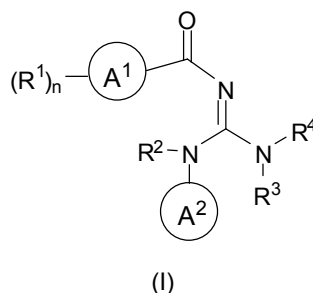
40 La regulación controlada del proceso apoptótico y su maquinaria celular es importante para la supervivencia de los organismos multicelulares. Normalmente, los cambios bioquímicos que tienen lugar en una célula que ha recibido instrucciones de someterse a apoptosis ocurren siguiendo un proceso ordenado. Sin embargo, según se ha mostrado anteriormente, la regulación defectuosa de la apoptosis puede provocar efectos perjudiciales graves en el organismo.

55 Se necesitan composiciones y métodos mejorados para regular los procesos apoptóticos en sujetos que sufren

enfermedades y afecciones caracterizadas por la regulación defectuosa de estos procesos (por ejemplo, infecciones víricas, trastornos autoinmunes hiperproliferativos, afecciones inflamatorias crónicas y cánceres). La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas. WO 2009/036175 A2 se refiere a inhibidores de F_1F_0 -ATPasa y métodos relacionados.

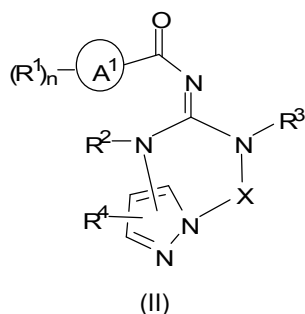
5 Resumen

La invención proporciona compuestos de tipo pirazolilguanidina que inhiben F_1F_0 -ATPasa (p. ej., F_1F_0 -ATPasa mitocondrial), composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de tipo pirazolilguanidina, y dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de una serie de afecciones médicas. Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I:



incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde las variables son como se definen en la descripción detallada.

También se describe una familia de compuestos representados por la Fórmula II:



incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde las variables son como se definen en la descripción detallada.

20 Los compuestos anteriores pueden estar presentes en una composición farmacéutica que comprenda un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno médico. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de tipo pirazolilguanidina descritos en la presente memoria, p. ej., un compuesto de Fórmula I o II, con el fin de mejorar un síntoma del trastorno. Se puede utilizar para tratar un trastorno inmune o un trastorno inflamatorio tal como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, escleroderma, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica y otros trastornos médicos que se describen en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden utilizar para tratar una enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer o infección bacteriana.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para inhibir una F_1F_0 -ATPasa, por ejemplo, una F_1F_0 -ATPasa mitocondrial. El método comprende exponer la F_1F_0 -ATPasa a un compuesto descrito en la presente memoria, tal como un compuesto de Fórmula I o II, para inhibir dicha F_1F_0 -ATPasa.

35 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona compuestos de tipo pirazolilguanidina que inhiben una F_1F_0 -ATPasa (p. ej., una F_1F_0 -ATPasa mitocondrial), composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de tipo pirazolilguanidina. Se describen métodos para utilizar los compuestos de tipo pirazolilguanidina y las composiciones farmacéuticas en

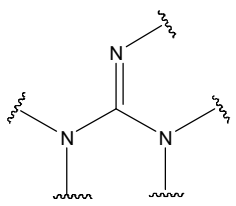
terapia.

Las composiciones ejemplares de la presente invención se describen más detalladamente en las siguientes secciones: I. Moduladores de la actividad F_1F_0 -ATPasa; II. Compuestos de tipo pirazolilguanidina; III. Aplicaciones terapéuticas de los compuestos de tipo pirazolilguanidina, y IV. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y consideraciones sobre la dosificación y las vías de administración ejemplares. Los aspectos de la invención descritos en una sección particular no se deben limitar a ninguna sección particular.

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología molecular (incluidas las técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica e inmunología, que pertenecen a las competencias de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía, por ejemplo, en "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost e I. Fleming, eds., 1991-1992); "Molecular cloning: a laboratory manual" Segunda edición (Sambrook *et al.*, 1989); "Oligonucleotide synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal cell culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); las series "Methods in enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir y C.C. Blackwell, eds.); "Gene transfer vectors for mammalian cells" (J.M. Miller y M.P. Calos, eds., 1987); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987 y las actualizaciones periódicas); "PCR: the polymerase chain reaction" (Mullis *et al.*, eds., 1994); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan *et al.*, eds., 1991).

Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación, se definen una serie de términos y expresiones.

El término "guanidina", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que contiene la siguiente estructura central:



incluidas las formas salinas farmacéuticamente aceptables.

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10 o 1-6 átomos de carbono, que se denomina en la presente alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{10} y alquilo C_1 - C_6 , respectivamente. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

El término "alquilenos" se refiere a un diradical de un grupo alquilo. Los grupos alquilenos ilustrativos incluyen $-CH_2-$ y $-CH_2CH_2-$.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un halógeno. Por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ y similares.

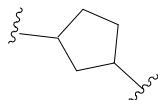
El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo. En ciertas realizaciones, el grupo hidroxialquilo es un grupo alquilo que está sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado cíclico, bicíclico o cíclico con un puente (p. ej., adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, que se denomina en la presente, p. ej., "cicloalquilo C_{4-8} ", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo y ciclopropilo.

El término "cicloalquilenos" se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente (es decir, diradicalario) saturado cíclico, bicíclico o cíclico con un puente (p. ej., adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, que se denomina en la presente, p. ej., "cicloalquilenos C_{4-8} ", derivado de un cicloalcano. A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquilenos puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, carbonilo, carboxilo, alquilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-CF_3$, $-CN$ o similares. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilenos está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxilo y amino. En ciertas realizaciones diferentes, el grupo cicloalquilenos no está sustituido. Los grupos cicloalquilenos ilustrativos incluyen



y



El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

5 El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, que se denomina en la presente alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₀ y alquenilo C₂-C₆, respectivamente. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenil)pentenilo, etc.

10

El término "alquinilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-8 o 2-6 átomos de carbono, que se denomina en la presente alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₈ y alquinilo C₂-C₆, respectivamente. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo y 4-butil-2-hexinilo, etc.

15

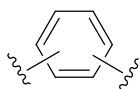
El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo aromático carbocíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo, antraceno y similares. A menos que se especifique lo contrario, el anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquilitio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heteroarilo, -CF₃,

20

-CN o similares. El término "arilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que contienen dos o más anillos carbocíclicos en los que hay dos o más carbonos comunes en dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados"), donde al menos uno de los anillos es aromático y el o los otros anillos pueden ser, por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y/o arilo. El término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo que está sustituido con al menos un halógeno. En ciertas realizaciones, el grupo aromático no está sustituido.

25

El término "fenileno" se refiere a un radical multivalente (p. ej. un radical divalente o trivalente) del benceno. A modo ilustrativo, un radical divalente del benceno se representa con la fórmula



30 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" están reconocidos en la técnica y se refieren a estructuras anulares saturadas, parcialmente insaturadas o aromáticas de 3 a 10, de forma alternativa anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos también pueden ser sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos u otros sistemas anulares multicíclicos. Un heterociclo puede estar fusionado con uno o más anillos saturados, parcialmente insaturados o de

35

tipo arilo. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, biotinilo, cromenilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropirano, dihidrotienilo, ditiazolilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxolanilo, oxazolidinilo, fenoxantenilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahidropirano, tetrahydroquinolilo, tiazolidinilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tiopirano, xantenilo, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como alcanilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. En ciertas realizaciones, el grupo

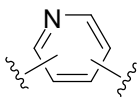
40

45

heterociclilo no está sustituido. El término "heteroarilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos que incluyen al menos un heteroátomo anular. En ciertos casos, un grupo heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el anillo de

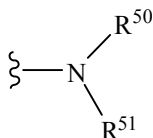
heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo, -CF₃, -CN o similares. El término "heteroarilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que contienen dos o más anillos en los que hay dos o más carbonos comunes en dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados"), donde al menos uno de los anillos es heteroaromático y el o los otros anillos pueden ser, por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino y/o arilo.

El término "heteroarileno" se refiere a un grupo aromático multivalente (p. ej., divalente o trivalente) que comprende al menos un heteroátomo anular. Un "heteroarileno" ilustrativo es el piridinileno, que es un radical multivalente de la piridina. Por ejemplo, un radical divalente de la piridina se ilustra por la fórmula



Los términos orto, meta y para están reconocidos en la técnica y se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto sustituidas como no sustituidas, p. ej., un resto que se puede representar con la fórmula general:



donde R⁵⁰ y R⁵¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o -(CH₂)_m-R⁶¹; o R⁵⁰ y R⁵¹, considerados conjuntamente con el átomo de N al cual están unidos, completan un heterociclo que contiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; donde R⁶¹ es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero comprendido en el intervalo de 1 a 8. En ciertas realizaciones, R⁵⁰ y R⁵¹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" están reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, según se ha definido anteriormente, que contiene un radical oxígeno unido a él. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, *tert*-butoxi y similares. Un "éter" está constituido por dos hidrocarburos unidos covalentemente mediante un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace que el alquilo sea un éter es o se parece a un alcoxilo, tal como el que se representa con uno de los siguientes: -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-(CH₂)_m-R⁶¹, donde m y R⁶¹ se han descrito anteriormente.

El término "amida" o "amido", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de la forma -R_aC(O)N(R_b)-, -R_aC(O)N(R_b)R_c-, -C(O)NR_bR_c o -C(O)NH₂, donde R_a, R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. La amida se puede unir a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b, R_c o R_a. La amida también puede ser cíclica, por ejemplo, R_b y R_c, R_a y R_b, o R_a y R_c pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término "carboxamido" se refiere a la estructura -C(O)NR_bR_c.

El término "sulfonamida" o "sulfonamido", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical que tiene la estructura

-N(R_r)-S(O)₂-R_s- o -S(O)₂-N(R_r)R_s, donde R_r y R_s pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Las sulfonamidas ilustrativas incluyen alquilsulfonamidas (p. ej., donde R_s es alquilo), arilsulfonamidas (p. ej., donde R_s es arilo), cicloalquilsulfonamidas (p. ej., donde R_s es cicloalquilo) y heterocicilsulfonamidas (p. ej., donde R_s es heterociclilo), etc.

El término "sulfonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical que tiene la estructura R_uSO₂-, donde R_u puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, p. ej., alquilsulfonilo. El término "alquilsulfonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo sulfonilo.

El símbolo "~~~~" indica un punto de unión.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros", cuando se utiliza en la presente, se refiere a todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar con los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. Los

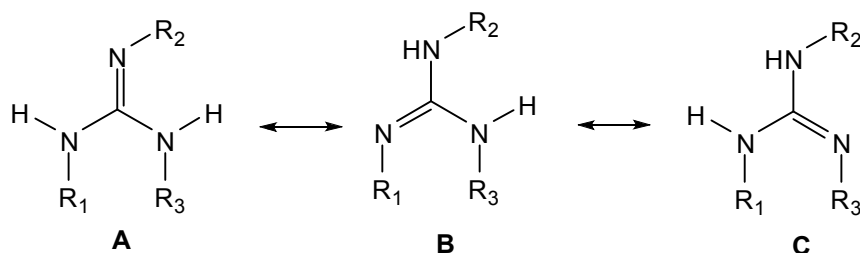
estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar con la nomenclatura "(±)", pero el experto reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente. A menos que se indique lo contrario, las representaciones gráficas y estructuras químicas genéricas de compuestos específicos engloban todos los estereoisómeros.

5 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida que se pueden adquirir de proveedores comerciales y que contienen centros estereogénicos o asimétricos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución de uso común para los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se pueden ejemplificar mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante
10 mediante recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) la formación de sales empleando un agente de resolución ópticamente activo o (3) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos de uso común tales como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo salino quiral o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros también se
15 pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos de uso común.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. El símbolo denota un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple, según se describe en la presente. La presente invención engloba los diferentes isómeros geométricos y las mezclas de estos que se obtienen como resultado de la disposición de los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Se dice que los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono están en una configuración "Z" o "E", donde los términos "Z" y "E" se utilizan de acuerdo con las normas de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces engloban los isómeros tanto "E" como "Z".

Como alternativa, se puede decir que los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono están en una disposición "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en la misma cara del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en caras opuestas del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se denomina "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en la misma cara del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en caras opuestas del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en los que los sustituyentes están dispuestos tanto en la misma cara como en caras opuestas del plano del anillo se denominan "cis/trans".

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. Por ejemplo, ciertos compuestos de guanidina que contienen un átomo de hidrógeno unido a al menos uno de los átomos de nitrógeno de la guanidina pueden existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. A modo ilustrativo, dependiendo de los sustituyentes unidos en las posiciones R¹, R² y R³, el compuesto de guanidina puede existir como un único tautómero representado por **A**, **B** o **C**, o como una mezcla de dos o más de **A**, **B** y **C**.



40 Los compuestos descritos en la presente pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

La invención también engloba los compuestos de la invención marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a los mencionados en la presente, con la excepción de que se han reemplazado uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos descritos marcados isotópicamente (p. ej., los marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución en tejidos del sustrato y/o compuesto. Los isótopos de tritio (es decir, ³H) y carbono 14 (es decir, ¹⁴C) son particularmente preferidos por su detectabilidad y preparación sencilla. Además, la sustitución con isótopos más

- 5 pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor semivida *in vivo* o unos requisitos de dosis menores) y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar en general siguiendo procedimientos análogos a los descritos en, p. ej., los ejemplos de la presente mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.
- El término " CI_{50} " está reconocido en la técnica y se refiere a la concentración de un compuesto necesaria para provocar un 50% de inhibición de su diana.
- El término " CE_{50} " está reconocido en la técnica y se refiere a la concentración de un compuesto para la cual se observa un 50% de su efecto máximo.
- 10 Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a los organismos que se han de tratar mediante los métodos descritos. Tales organismos preferentemente incluyen, sin carácter limitante, mamíferos (p. ej., murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y, de la forma más preferida, incluyen seres humanos. En el contexto de la invención, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren en general a un individuo que recibirá o que ha recibido un tratamiento (p. ej., la administración de un compuesto de la presente invención y opcionalmente uno más agentes diferentes)
- 15 para una afección caracterizada por la desregulación de los procesos apoptóticos.
- La expresión "cantidad eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la cantidad de un compuesto suficiente para ejercer los efectos deseados o beneficiosos. La cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no se pretende que esté limitada a una formulación o vía de administración particular. El término "tratar", tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier efecto, p. ej., disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que dé como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similar, o que mejore un síntoma de este.
- 20 La expresión "células que crecen o proliferan de forma patológica" se refiere a una población localizada de células que proliferan en un animal que no están gobernadas por las limitaciones habituales del crecimiento normal.
- La expresión "célula diana no activada", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una célula que está en la fase G_0 o a una célula a la que no se ha aplicado ningún estímulo.
- 25 La expresión "célula linfóide diana activada", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una célula linfóide que ha sido cebada con un estímulo adecuado para que provoque una cascada de transducción de señales o, como alternativa, una célula linfóide que no se encuentra en la fase G_0 . Las células linfoides activadas pueden proliferar, activar la muerte celular inducida o producir una o más citotoxinas, citoquinas u otras proteínas asociadas a la membrana relacionadas características del tipo de célula (p. ej., CD8^+ o CD4^+). También son capaces de reconocer y unirse a cualquier célula diana que presente un antígeno particular en su superficie y posteriormente liberar sus moléculas efectoras.
- 30 La expresión "célula cancerosa activada", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una célula cancerosa que ha sido cebada con un estímulo adecuado para que provoque la transducción de señales. Una célula cancerosa activada puede encontrarse o no en la fase G_0 .
- 35 Un agente activador es un estímulo que, tras la interacción con una célula diana, provoca una cascada de transducción de señales. Los ejemplos de estímulos activadores incluyen, sin carácter limitante, moléculas pequeñas, energía de radiación y moléculas que se unen a los receptores de la superficie celular para la activación celular. Las respuestas inducidas por los estímulos de activación se pueden caracterizar por cambios en, entre otros, los niveles de Ca^{2+} intracelular, superóxido o radical hidroxilo; la actividad de enzimas tales como quinasas o fosfatasas; o el estado energético de la célula. Para las células cancerosas, los agentes activadores también incluyen oncogenes transformantes.
- 40 La expresión "desregulación del proceso de muerte celular", tal como se utiliza la presente, se refiere a cualquier anomalía en la capacidad (p. ej., la predisposición) de una célula para sufrir la muerte celular mediante necrosis o apoptosis. La desregulación de la muerte celular está asociada con o inducida por varias afecciones, que incluyen, por ejemplo, trastornos inmunológicos (p. ej., lupus eritematoso sistémico, trastornos autoinmunitarios, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, etc.), afecciones inflamatorias crónicas (p. ej., psoriasis, asma y enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (p. ej., tumores, linfomas de linfocitos B, linfomas de linfocitos T, etc.), infecciones víricas (p. ej., herpes, papiloma, VIH) y otras afecciones tales como osteoartritis y aterosclerosis.
- 45 Cabe destacar que, cuando la desregulación está inducida por o asociada con una infección vírica, puede suceder que la infección vírica se detecte o no en el momento en que tenga lugar o se observe la desregulación. Es decir, la desregulación inducida por virus puede tener lugar incluso después de la desaparición de los síntomas de la infección vírica.
- 55 Un "trastorno hiperproliferativo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier afección en la que una población localizada de células que proliferan en un animal no está gobernada por las limitaciones habituales del

crecimiento normal. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasias, linfomas y similares. Se dice que una neoplasia es benigna si no desencadena invasión ni metástasis y se dice que es maligna si desencadena cualquiera de estas. Un tejido o una célula metastásica significa la célula puede invadir y destruir estructuras corporales cercanas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un incremento del número de células en un tejido u órgano, sin una alteración significativa de su estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula diferenciada. La metaplasia puede tener lugar en células de tejidos conectivos o epiteliales. Una metaplasia habitual implica un epitelio metaplásico desordenado en cierto grado.

El crecimiento patológico de las células linfoides activadas suele provocar un trastorno inmunológico o una afección inflamatoria crónica. La expresión "trastorno inmunológico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier afección en la que un organismo produce anticuerpos o células inmunitarias que reconocen las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Los ejemplos no limitantes de trastornos inmunológicos incluyen trastornos autoinmunológicos, anemia hemolítica inmunológica, hepatitis inmunológica, enfermedad de Berger o nefropatía de IgA, celiacía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, escleroderma, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, vitiligo, tuberculosis y similares.

La expresión "afección inflamatoria crónica", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una afección en la que las células inmunitarias del organismo están activadas. Tal afección se caracteriza por una respuesta inflamatoria persistente con secuelas patológicas. Este estado se caracteriza por la infiltración de células mononucleares, la proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos pequeños, el incremento de tejido conectivo y la destrucción de tejido. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple y asma. Las enfermedades inmunológicas, tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, también pueden provocar un estado inflamatorio crónico.

El término "co-administración", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la administración de al menos dos agentes (p. ej., un compuesto de la presente invención) o terapias a un sujeto. En algunas realizaciones, la co-administración de dos o más agentes/terapias es simultánea. En otras realizaciones, un primer agente/terapia se administra antes de un segundo agente/terapia. Los expertos en la técnica sobreentenderán que las formulaciones y/o vías de administración de los diferentes agentes/terapias utilizados pueden variar. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la dosis adecuada para la co-administración. En algunas realizaciones, cuando se co-administran agentes/terapias, los agentes/terapias respectivos, se administran a dosis inferiores a las adecuadas para su administración individual. Por lo tanto, la co-administración es especialmente deseable en realizaciones en las que la co-administración de los agentes/terapias reduce la dosis requerida de uno o más agentes conocidos potencialmente dañinos (p. ej., tóxicos).

La expresión "composición farmacéutica", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para su uso terapéutico o diagnóstico *in vivo* o *ex vivo*.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una disolución salina taponada con fosfato, agua, emulsiones (p. ej., tales como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para consultar ejemplos de vehículos, estabilizantes y activadores, remítase, p. ej., a Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (p. ej., ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo activo de este. Como saben los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de ácidos y bases orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, sin carácter limitante, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, *p*-toluenosulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, 2-naftalenosulfónico, bencenosulfónico y similares. En la preparación de sales útiles como intermedios para la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables de por sí.

Los ejemplos de bases incluyen, sin carácter limitante, hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio), amoniaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Los ejemplos de sales incluyen, sin carácter limitante: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato,

dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención que forman un compuesto con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (donde W es un grupo alquilo C_{1-4}) y similares.

Para su uso terapéutico, se considera que las sales de los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

El término "modular", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la actividad de un compuesto (p. ej., un compuesto de la presente invención) para ejercer un efecto (p. ej., fomentar o ralentizar) sobre un aspecto de la función celular, que incluye, sin carácter limitante, el crecimiento, la proliferación, la apoptosis de las células y similares.

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procesos y los métodos tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla la posibilidad de que, de manera adicional, existan composiciones de la presente invención que consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes enumerados, y que existan procesos y métodos de acuerdo con la presente invención que consistan esencialmente en, o consistan en, las etapas de procesamiento enumeradas.

Como norma general, las composiciones que especifican un porcentaje son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Además, si una variable no va acompañada de una definición, entonces prevalece la definición previa de la variable.

I. Moduladores de la actividad F_1F_0 -ATPasa

En algunas realizaciones, la presente invención regula la actividad F_1F_0 -ATPasa (p. ej., la actividad F_1F_0 -ATPasa mitocondrial) mediante la exposición de las células a los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la síntesis de ATP y la hidrólisis de ATP. El efecto de los compuestos se puede medir detectando un número cualquiera de cambios celulares. Por ejemplo, la actividad F_1F_0 -ATPasa mitocondrial y/o la muerte celular se pueden evaluar según se describe en la presente y en la técnica. En algunas realizaciones, las líneas celulares se mantienen en condiciones adecuadas de cultivo celular (p. ej., gas (CO_2), temperatura y medios) durante un periodo de tiempo adecuado para obtener la proliferación exponencial sin limitaciones dependientes de la densidad. El número y la viabilidad de las células se miden utilizando técnicas estándar, tales como la hemocitometría/exclusión con azul de tripano o un ensayo de conversión con el tinte MTT o azul de Alamar. Como alternativa, las células se pueden analizar para determinar la expresión de genes o productos génicos asociados con anomalías en la apoptosis o necrosis.

En algunas realizaciones, la exposición de los compuestos de la presente invención a una célula induce apoptosis. En algunas realizaciones, la presente invención induce la apoptosis o interrupción de la proliferación celular a través de la interacción con una F_1F_0 -ATPasa mitocondrial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad F_1F_0 -ATPasa mitocondrial a través de la unión a OSCP. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen en el punto de intersección entre la OSCP y la subunidad F_1 de la F_1F_0 -ATPasa mitocondrial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen a la subunidad F_1 . En ciertas realizaciones, los ensayos de cribado de la presente invención permiten detectar los componentes que participan en la unión de OSCP, F_1 o la intersección OSCP/ F_1 .

En algunas realizaciones, la exposición de un compuesto de la presente invención a una célula induce apoptosis. En algunas realizaciones, la presente invención provoca un incremento inicial de los niveles celulares de ROS (p. ej., O_2^-). En otras realizaciones, la exposición de los compuestos de la presente invención a una célula provoca un incremento de los niveles celulares de O_2^- . En otras realizaciones más, el incremento de los niveles celulares de O_2^- como resultado de los compuestos de la presente invención se puede detectar con un agente sensible al proceso redox que reaccione específicamente con O_2^- (p. ej., dihidroetidio (DHE)).

En algunas realizaciones, la presente invención provoca una caída del potencial de membrana mitocondrial de la célula ($\Delta\Psi_m$). En algunas realizaciones, la caída de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial de la célula como resultado de la presente invención se puede detectar con una sonda potenciométrica selectiva para mitocondrias (p. ej., *yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina*, DiOC_6). En otras realizaciones, la caída de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial de la célula como resultado de la presente invención tiene lugar después de un incremento inicial de los niveles celulares de O_2^- .

En algunas realizaciones, la presente invención hace posible la activación de caspasas. En otras realizaciones, la presente invención provoca la liberación de citocromo c de las mitocondrias. En otras realizaciones, la presente invención altera los niveles citosólicos de citocromo c. En otras realizaciones más, los niveles citosólicos de citocromo c alterados como resultado de la presente invención se pueden detectar mediante la inmunotransferencia

de las fracciones citosólicas. En algunas realizaciones, los niveles citosólicos de citocromo *c* reducidos como resultado de la presente invención se pueden detectar después de un periodo de tiempo (p. ej., 10 horas). En otras realizaciones preferidas, los niveles citosólicos de citocromo *c* reducidos como resultado de la presente invención se pueden detectar después de 5 horas.

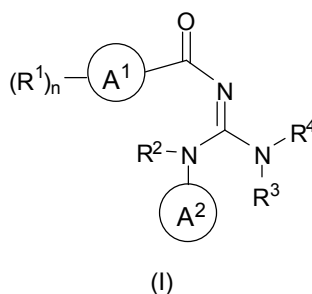
5 En otras realizaciones, la presente invención provoca la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. En algunas realizaciones, la liberación celular de citocromo *c* como resultado de la presente invención es coherente con una caída de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial. En otras realizaciones preferidas más, la presente invención provoca un incremento de los niveles celulares de O_2^- después de una caída de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial y una liberación de citocromo *c*. En otras realizaciones preferidas, el incremento de los niveles celulares de O_2^- está provocado por
10 una caída de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial y la liberación de citocromo *c* como resultado de la presente invención.

En otras realizaciones, la presente invención provoca la activación celular de caspasas. En algunas realizaciones, la activación de caspasas como resultado de la presente invención se puede medir con un sustrato fluorescente sensible a caspasa general (p. ej., FAM-VAD-fmk). En otras realizaciones más, la activación de caspasas como resultado de la presente invención se pone de manifiesto por una caída de $\Delta\Psi_m$ mitocondrial. En otras realizaciones,
15 la presente invención provoca una aparición de ADN hipodiploide. En algunas realizaciones, la aparición de ADN hipodiploide como resultado de la presente invención se ve ligeramente retrasada respecto a la activación de caspasas.

En algunas realizaciones, la diana molecular para la presente invención se encuentra dentro de las mitocondrias. En otras realizaciones, la diana molecular de la presente invención implica la ATPasa mitocondrial. Las fuentes principales de ROS celulares incluyen enzimas redox y la cadena respiratoria mitocondrial (en lo sucesivo MRC). En algunas realizaciones, los inhibidores de la citocromo *c* oxidasa (complejo IV de MRC) (p. ej., NaN_3) imposibilitan el incremento de los niveles celulares de ROS dependiente de la presente invención. En otras realizaciones preferidas, el componente ubiquinol-citocromo *c* reductasa de los inhibidores del complejo III de MRC (p. ej., FK506) imposibilita el incremento de los niveles de ROS dependiente de la presente invención.

25 **II. Compuestos de tipo pirazolilguanidina**

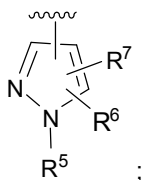
Un aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I:



30 incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A^1 es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;

A^2 es



35 R^1 representa independientemente cada vez que aparece halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , ciano, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^9$, $-S(O)R^9$, $-SO_2R^9$, $-SO_2N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{10})(R^{11})$ o $-N(R^8)C(O)(R^9)$;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

40 R^3 es arilo, aralquilo, cicloalquilo, $-(C(R^8)_2)_m$ -cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, $-(C(R^8)_2)_m$ -heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-(C(R^8)_2)_m$ -alcoxilo, $-(C(R^8)_2)_m$ -O- $(C(R^8)_2)_m$ -alcoxilo o $-(C(R^8)_2)_m$ -CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_6 , ciano y -alquileo C_1 -

$C_6-CO_2R^8$;

5 R^4 es hidrógeno, alquilo o $-C(O)R^9$; o R^3 y R^4 se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C_1-C_6 ;

R^5 es hidrógeno o alquilo;

10 R^6 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-CO_2R^8$ o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_6 , $-O$ -aralquilo y ciano;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

R^8 representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o, cuando R^8 aparece dos veces unido al mismo átomo de carbono, ambas apariciones se consideran conjuntamente con dicho átomo de carbono para formar un anillo carbocíclico saturado;

15 R^9 representa independientemente cada vez que aparece alquilo o cicloalquilo;

R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o R^{10} y R^{11} se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C_1-C_6 ;

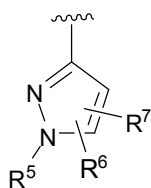
20 n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 1, 2, 3, 4 o 5.

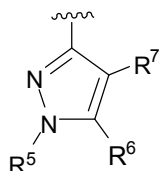
25 Las definiciones de las variables en la Fórmula I anterior engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde A^1 es fenileno, R^1 es halógeno o haloalquilo, R^2 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es fenileno. En ciertas realizaciones, A^1 es un heteroarileno de seis miembros tal como piridinileno o pirimidinileno. En ciertas realizaciones, A^1 es piridinileno.

30 En ciertas realizaciones, A^2 es



En ciertas realizaciones, A^2 es



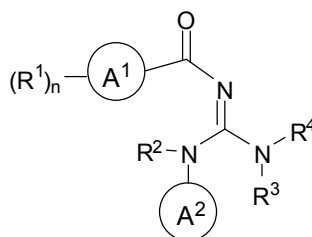
En ciertas realizaciones, R^1 es halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^1 es cloro, fluoro o trifluorometilo.

35 En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^2 es alquilo tal como metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo tal como metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^2 y R^4 son hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^4 $-C(O)R^7$. En ciertas realizaciones, R^2 y R^4 son hidrógeno.

40 En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo o cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es $-(C(R^8)_2)_m$ -alcoxilo. En ciertas realizaciones, R^3 es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes

- independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C_1-C_4 .
- En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo e hidroxilo. En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es haloalquilo.
- En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^5 es metilo.
- En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo, haloalquilo, ciano o arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo, haloalquilo, ciano o arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^6 es haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^6 es trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro e hidroxilo. En ciertas realizaciones, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y fluoro.
- En ciertas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^7 es trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones, R^8 representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, R^8 es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones, R^9 es alquilo tal como metilo o etilo.
- En ciertas realizaciones, R^{10} representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, R^{11} representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o alquilo.
- En ciertas realizaciones, n es 1 o 2. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, m es 1 o 2.

Otro aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I-A:

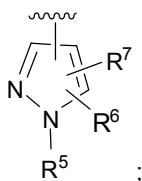


(I-A)

- 40 incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A^1 es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;

A^2 es



R¹ representa independientemente cada vez que aparece halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o ciano;

R² es hidrógeno o alquilo;

5 R³ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(C(R⁸)₂)_m-cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, -(C(R⁸)₂)_m-heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, -(C(R⁸)₂)_m-alcoxi o -(C(R⁸)₂)_m-CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

10 R⁴ es hidrógeno, alquilo o -C(O)R⁹; o R³ y R⁴ se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

15 R⁶ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

20 R⁸ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁹ representa independientemente cada vez que aparece alquilo o cicloalquilo;

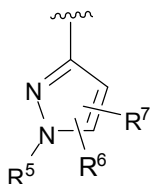
n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 1, 2, 3, 4 o 5.

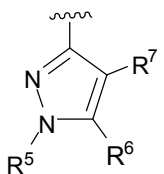
25 Las definiciones de las variables en la Fórmula I-A anterior engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde A¹ es fenileno, R¹ es halógeno o haloalquilo, R² es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno.

30 En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula I-A donde A¹ es fenileno. En ciertas realizaciones, A¹ es un heteroarileno de seis miembros tal como piridinileno o pirimidinileno. En ciertas realizaciones, A¹ es piridinileno.

En ciertas realizaciones, A² es



35 En ciertas realizaciones, A² es



En ciertas realizaciones, R¹ es halógeno o haloalquilo. En ciertas realizaciones, R¹ es cloro, fluoro o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R² es alquilo tal como metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R⁴ es alquilo tal como metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R² y R⁴ son hidrógeno. En ciertas realizaciones, R⁴ -C(O)R⁷. En ciertas realizaciones, R² y R⁴ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R³ es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R³ es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R³ es bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R³ es bencilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C₁-C₄.

En ciertas realizaciones, R³ es alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo e hidroxilo. En ciertas realizaciones, R³ es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R³ es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R³ es haloalquilo.

En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es metilo.

En ciertas realizaciones, R⁶ es alquilo, haloalquilo, ciano o arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R⁶ es haloalquilo. En ciertas realizaciones, R⁶ es trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y fluoro.

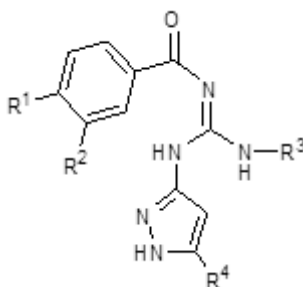
En ciertas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R⁷ es trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R⁸ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, R⁸ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁹ es alquilo tal como metilo o etilo.

En ciertas realizaciones, n es 1 o 2. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, m es 1 o 2.

Otro aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I-A1:



(I-A1)

incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

R¹ y R² representan, cada uno de ellos, independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, cloro, fluoro o -CF₃;

R^3 es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o alquileno C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 , donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C_1-C_6 y ciano; y

- 5 R^4 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C_1-C_6 y ciano.

- 10 Las definiciones de las variables en la Fórmula I-A1 anterior engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde R^1 es cloro o fluoro; R^3 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo; y R^4 es haloalquilo.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, R^1 y R^2 son cloro o fluoro.

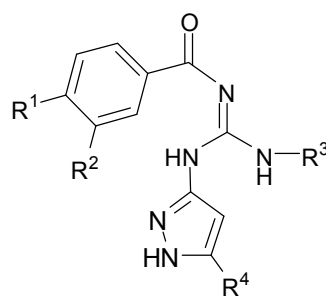
- 20 En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo o cicloalquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es alquileno C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, R^3 es arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o alquileno C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 , donde dicho arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C_1-C_6 y ciano. En ciertas realizaciones, R^3 es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.

- 30 En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo.

- 35 En ciertas realizaciones, R^3 es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es haloalquilo.

- 40 En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo, haloalquilo, ciano o arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^4 es haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^4 es trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro e hidroxilo. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y fluoro.

Se describe una familia de compuestos representados por la Fórmula I-B:



(I-B)

45

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; donde:

R^1 y R^2 representan, cada uno de ellos, independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, cloro, fluoro o $-CF_3$;

R^3 es arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo; y

- 5 R^4 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo.

Las definiciones de las variables en las Fórmulas I-B anteriores engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde R^1 es cloro o fluoro; R^3 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo; y R^4 es haloalquilo.

15 Por consiguiente, en ciertas realizaciones, R^1 y R^2 son cloro o fluoro.

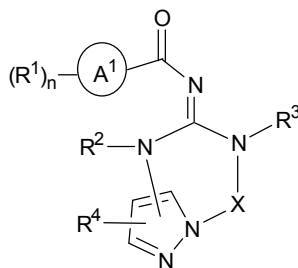
En ciertas realizaciones, R^3 es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^3 es bencilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciclopropilo y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo o cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo.

30 En ciertas realizaciones, R^3 es heteroarilo o heteroaralquilo, donde dicho heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^3 es haloalquilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo, haloalquilo, ciano o arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R^4 es haloalquilo. En ciertas realizaciones, R^4 es trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y fluoro.

También se describe una familia de compuestos representados por la Fórmula II:



40 (II)
incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A^1 es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;

X es $-[C(R^5)_2]_m$ o $-[C(R^5)_2]_p-C(O)-[C(R^5)_2]_p$;

45 R^1 representa independientemente cada vez que aparece halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ciano, -CO₂R⁶, -C(O)R⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁸)(R⁹), -C(O)N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)(R⁹) o -N(R⁶)C(O)(R⁷);

R² es hidrógeno o alquilo;

5 R³ es hidrógeno, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, -(C(R⁶)₂)_m-heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, -(C(R⁶)₂)_m-alcoxi, -(C(R⁶)₂)_m-O-(C(R⁶)₂)_m-alcoxi o -(C(R⁶)₂)_m-CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆, ciano y -alquileo C₁-C₆-CO₂R⁶; o R³ y un único R⁵ se consideran conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado;

10 R⁴ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -CO₂R⁶ o -C(O)N(R⁸)(R⁹), donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆, -O-aralquilo y ciano;

15 R⁵ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o alquilo; o R³ y un único R⁵ se consideran conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado;

R⁶ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o, cuando R⁶ aparece dos veces unido al mismo átomo de carbono, ambas apariciones se consideran conjuntamente con dicho átomo de carbono para formar un anillo carbocíclico saturado;

20 R⁷ representa independientemente cada vez que aparece alquilo o cicloalquilo;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o R⁸ y R⁹ se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C₁-C₆;

25 n es 0, 1, 2 o 3;

m representa independientemente cada vez que aparece 1, 2, 3, 4 o 5; y

p representa independientemente cada vez que aparece 0, 1 o 2.

30 Las definiciones de las variables en las Fórmulas II anteriores engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde R¹ es halógeno o haloalquilo; R³ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo; y R⁴ es haloalquilo.

35 Por consiguiente, en ciertas realizaciones, A¹ es fenileno.

En ciertas realizaciones, X es -[C(R⁵)₂]_m. En ciertas realizaciones diferentes, X es -C(O)-.

En ciertas realizaciones, R¹ es halógeno.

En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno o aralquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alquilo.

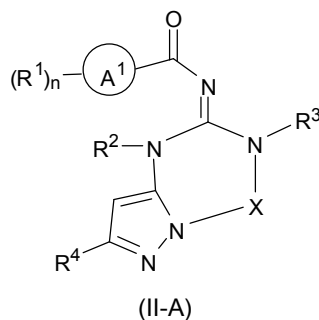
40 En ciertas realizaciones, R⁴ es alquilo, haloalquilo o arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y fluoro.

En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno.

45 En ciertas realizaciones, n es 1 o 2.

En ciertas realizaciones, m es 0.

Otro aspecto de la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula II-A:



incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

5 A¹ es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;

X es $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{]}_m$ o $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{]}_p-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{]}_p$;

R¹ representa independientemente cada vez que aparece halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ o $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})(\text{R}^7)$;

10 R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, arilo, aralquilo, cicloalquilo, $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m$ -cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m$ -heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m$ -alcoxi, $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m$ -O- $(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m$ -alcoxi o $-(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m$ -CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆, ciano y -alquilenos C₁-C₆-CO₂R⁶, o R³ y un único R⁵ se consideran conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado;

15 R⁴ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-\text{CO}_2\text{R}^6$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

20 R⁵ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o alquilo; o R³ y un único R⁵ se consideran conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado;

25 R⁶ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o, cuando R⁶ aparece dos veces unido al mismo átomo de carbono, ambas apariciones se consideran conjuntamente con dicho átomo de carbono para formar un anillo carbocíclico saturado;

R⁷ representa independientemente cada vez que aparece alquilo o cicloalquilo;

30 R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o R⁸ y R⁹ se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C₁-C₆;

n es 0, 1, 2 o 3;

m representa independientemente cada vez que aparece 1, 2, 3, 4 o 5; y

p representa independientemente cada vez que aparece 0, 1 o 2.

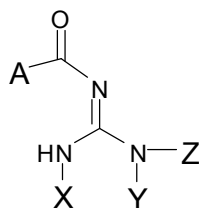
35 Las definiciones de las variables en las Fórmulas II-A anteriores engloban múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado entre los grupos químicos expuestos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados entre los expuestos anteriormente y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en la que las variables están definidas por (i) o (ii), p. ej., tal como donde R¹ es halógeno o haloalquilo; R³ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo y alquilo; y R⁴ es haloalquilo. En ciertas realizaciones diferentes, las variables A¹, X, R¹ hasta R⁹, n, m, y/o p para la Fórmula II-A son como se han definido para una de las realizaciones adicionales especificadas anteriormente con relación a la Fórmula II.

Además, la descripción anterior describe múltiples realizaciones que proporcionan definiciones para las variables

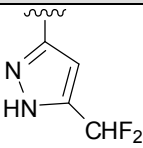
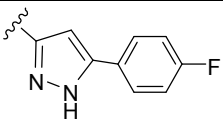
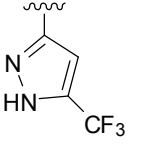
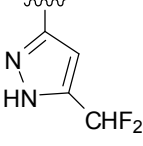
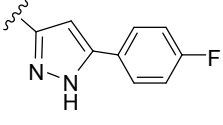
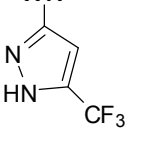
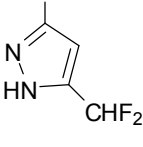
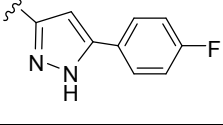
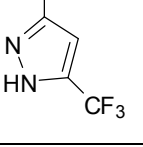
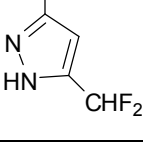
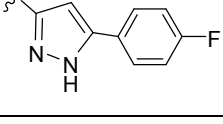
utilizadas en la presente. La solicitud contempla específicamente todas las combinaciones de tales realizaciones. Por ejemplo, la solicitud contempla combinaciones particulares de realizaciones referentes a la Fórmula I-A, tales como donde A¹ es fenileno, R¹ es halógeno o haloalquilo y n es 1. Además, por ejemplo, la solicitud contempla combinaciones particulares de realizaciones referentes a la Fórmula I-A1, tales como donde R¹ y R² son independientemente cloro o fluoro, y R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.

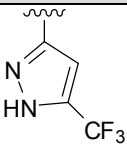
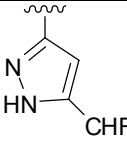
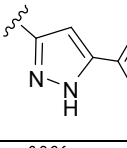
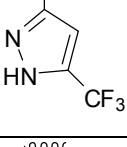
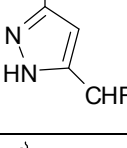
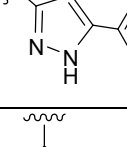
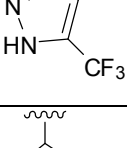
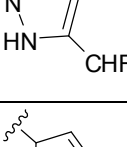
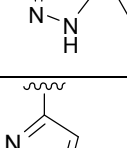
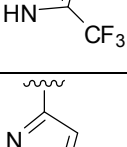
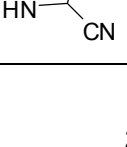
En ciertas realizaciones, el compuesto es uno de los compuestos enumerados en una cualquiera de las Tablas 1-4 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas realizaciones diferentes, el compuesto es uno de los compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Se sobreentenderá que los compuestos anteriores se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

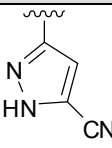
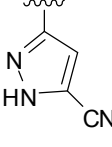
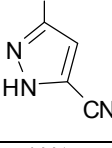
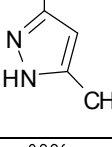
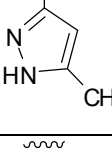
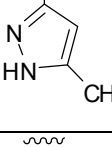
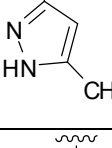
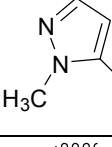
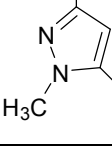
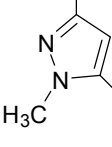
TABLA 1

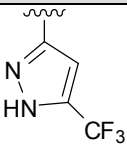
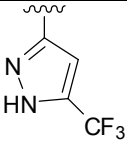
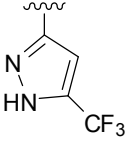
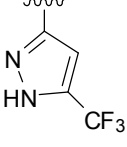
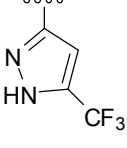
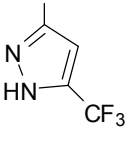
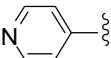
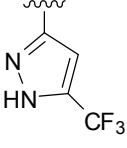
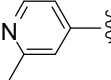
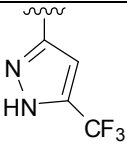
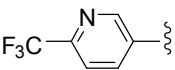
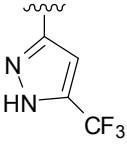
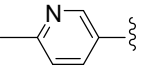
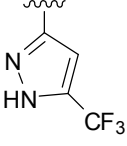


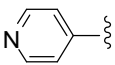
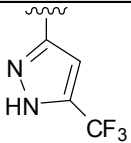
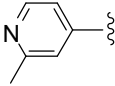
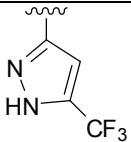
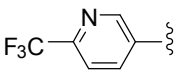
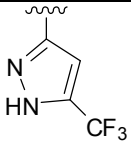
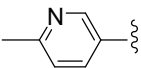
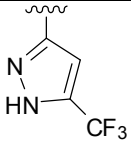
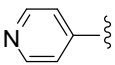
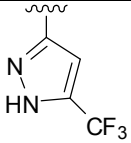
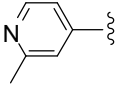
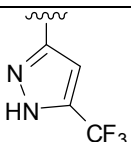
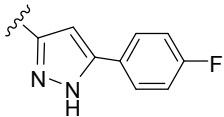
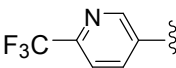
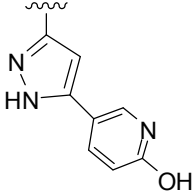
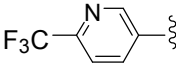
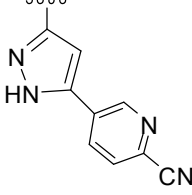
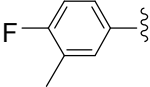
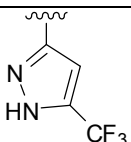
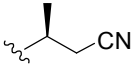
No.	A	X	Y	Z
I-1	3-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-2	4-clorofenilo		H	4-clorofenilo
I-3	3-fluorofenilo		H	3,5-diclorofenilo
I-4	4-fluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-5	3,4-diclorofenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-6	3,4-difluorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo
I-7	4-trifluorometilfenilo		H	3-ciclopropilfenilo

No.	A	X	Y	Z
I-8	3-clorofenilo		H	3- <i>tert</i> -butilfenilo
I-9	4-clorofenilo		H	2-ciclopropilfenilo
I-10	3-fluorofenilo		H	2-ciclopropil-4-fluorofenilo
I-11	4-fluorofenilo		H	3-clorobencilo
I-12	3,4-diclorofenilo		H	4-clorobencilo
I-13	3,4-difluorofenilo		H	3-fluorobencilo
I-14	4-trifluorometilfenilo		H	4-fluorobencilo
I-15	3-clorofenilo		H	3-cloro-5-fluorobencilo
I-16	4-clorofenilo		H	3,5-diclorobencilo
I-17	3-fluorofenilo		H	3,5-difluorobencilo
I-18	4-fluorofenilo		H	3-ciclopropilbencilo

No.	A	X	Y	Z
I-19	3,4-diclorofenilo		H	3-trifluorometilbencilo
I-20	3,4-difluorofenilo		H	4-trifluorometilbencilo
I-21	4-trifluorometilfenilo		H	ciclopropilo
I-22	3-clorofenilo		H	ciclopentilo
I-23	4-clorofenilo		H	ciclohexilo
I-24	3-fluorofenilo		H	4-metilciclohexilo
I-25	4-fluorofenilo		H	etilo
I-26	3,4-diclorofenilo		H	<i>tert</i> -butilo
I-27	3,4-difluorofenilo		H	2,2,2-trifluoroetilo
I-28	4-trifluorometilfenilo		H	1-metilciclobutilo
I-29	3-clorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo

No.	A	X	Y	Z
I-30	4-clorofenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-31	3-fluorofenilo		H	3-clorofenilo
I-32	4-fluorofenilo		H	4-clorofenilo
I-33	3,4-diclorofenilo		H	3,5-diclorofenilo
I-34	3,4-difluorofenilo		H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-35	4-trifluorometilfenilo		H	3-cloro-5-fluorofenilo
I-36	3-clorofenilo		H	3-trifluorometilfenilo
I-37	4-clorofenilo		H	3-clorofenilo
I-38	3-fluorofenilo		H	4-clorofenilo
I-39	4-fluorofenilo		H	3,5-diclorofenilo

No.	A	X	Y	Z
I-40	3-clorofenilo		-C(O)Me	3-clorofenilo
I-41	4-clorofenilo		-C(O)Me	4-clorofenilo
I-42	3-trifluorofenilo		-C(O)Me	3-cloro-4-fluorofenilo
I-43	3-fluorofenilo		-CH ₃	3-clorofenilo
I-44	4-fluorofenilo		-CH ₃	4-clorofenilo
I-45	3-trifluorofenilo		-CH ₃	3-cloro-4-fluorofenilo
I-46			H	4-clorofenilo
I-47			H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-48			H	4-clorofenilo
I-49			H	3-cloro-4-fluorofenilo

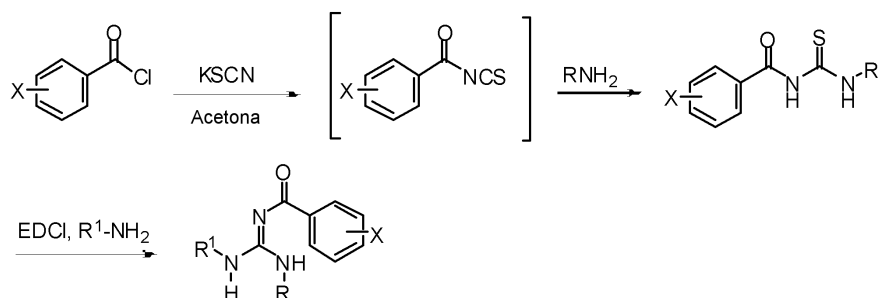
No.	A	X	Y	Z
I-50			H	4-clorofenilo
I-51			H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-52			H	4-clorofenilo
I-53			H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-54			H	4-clorofenilo
I-55			H	3-cloro-4-fluorofenilo
I-56	4-trifluorometilfenilo		H	<i>tert</i> -butilo
I-57			H	<i>tert</i> -butilo
I-58			H	<i>tert</i> -butilo
I-59			H	

No.	A	X	Y	Z
I-60			H	tert-butilo

En ciertas realizaciones diferentes, el compuesto es uno de los compuestos enumerados en los Ejemplos 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos. Se sobreentenderá que los compuestos anteriores se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

- 5 En los ejemplos se proporcionan métodos ilustrativos para preparar los compuestos que se describen en la presente. En el Esquema 1 a continuación se describen otros procedimientos ilustrativos para preparar varios compuestos descritos en la presente. El esquema sintético se proporciona con el fin de ilustrar la invención, pero no para limitar el alcance ni el espíritu de la invención. Los materiales de partida se pueden obtener de proveedores comerciales o se pueden preparar basándose en los procedimientos descritos en la bibliografía.
- 10 La ruta sintética del Esquema 1 implica hacer reaccionar un cloruro de benzoílo opcionalmente sustituido con tiocianato de potasio para formar un intermedio de tipo isotiocianato de acilo. Este intermedio de tipo isotiocianato de acilo se trata con un compuesto aminopirazólico para formar una aciltiourea. La aciltiourea se hace reaccionar con 1-etil-2',2'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDCI) y un segundo compuesto amínico (p. ej., una anilina o benzilamina) para formar el compuesto de tipo pirazolilguanidina deseado. Siempre que el aminopirazol o el segundo compuesto amínico contengan un grupo funcional adicional que pueda reaccionar en las condiciones ilustradas en el Esquema 1, se podrán emplear estrategias estándar de grupos protectores para su protección y desprotección. Véase, por ejemplo, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991. Se sobreentenderá que el cloruro de benzoílo opcionalmente sustituido empleado como material de partida se podrá reemplazar por un cloruro de ácido heteroarílico (es decir, cloruro de nicotinoílo) para preparar pirazolilguanidinas que contengan un resto de -C(O)-heteroarilo.
- 20

ESQUEMA 1



III. Aplicaciones terapéuticas de los compuestos de tipo pirazolilguanidina

- 25 Se contempla que los compuestos guanidínicos descritos en la presente, tales como los compuestos guanidínicos de Fórmula I, I-A, I-A1, I-B, II y II-A, proporcionan beneficios terapéuticos a los pacientes que padecen una cualquiera o más de entre una serie de afecciones, p. ej., enfermedades caracterizadas por la desregulación de la actividad F_1F_0 -ATPasa, enfermedades caracterizadas por la desregulación de los procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o tejido, enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular anómalo y/o hiperproliferación. Los compuestos descritos en la presente también se pueden utilizar para tratar una variedad de trastornos de desregulación relacionados con la muerte celular, según se describe en otras partes de la presente. Además, los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para inhibir la síntesis de ATP.
- 30

- Por consiguiente, se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno médico. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de tipo pirazolilguanidina descritos en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, I-A, I-A1, I-B, II o II-A, según se ha descrito en la Sección II anteriormente, con el fin de mejorar un síntoma del trastorno.
- 35

Se puede tratar un gran número de trastornos médicos utilizando los compuestos guanidínicos descritos en la presente. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para tratar trastornos médicos caracterizados por la desregulación de los procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o tejido, enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular anómalo y/o hiperproliferación, etc., o lupus, artritis reumatoide, psoriasis,

enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer e infección bacteriana. En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, leucemia, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de la glándula sudorípara, carcinoma de la glándula sebácea, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer cervical, tumor testicular, cáncer de piel, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de hígado, un neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma o retinoblastoma.

Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos confieren un beneficio terapéutico mediante la modulación (p. ej., la inhibición o la fomentación) de la actividad de los complejos de F_1F_0 -ATPasas (p. ej., los complejos de F_1F_0 -ATPasas mitocondriales) en las células o los tejidos afectados. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar afecciones inflamatorias inmunológicas/crónicas (p. ej., psoriasis, trastornos autoinmunitarios, rechazo al trasplante de órganos e hiperplasia epidérmica). En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan junto con terapia de estenosis para tratar los vasos afectados (p. ej., ocluidos).

En ciertas realizaciones, se administra una composición que comprende un compuesto guanidínico en unas condiciones (p. ej., frecuencia, dosis, coadministración con otro agente, vía de administración, selección del sujeto, uso de agentes dirigidos, etc.) que maximizan los efectos deseados dirigidos a la F_1F_0 -ATPasa.

En ciertas realizaciones, el trastorno médico es un trastorno inmunológico. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es un trastorno inflamatorio. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es un trastorno autoinmunitario. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, escleroderma, colitis ulcerosa, asma, uveítis o hiperplasia epidérmica.

En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es inflamación del cartílago, degradación ósea, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, escleroderma juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, mielitis, poliomielitis, dermatomielitis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud o hepatitis autoinmunitaria. En ciertas realizaciones, la psoriasis es psoriasis de placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis pustular o psoriasis eritrodérmica.

En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es la enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, enfermedad de injerto contra huésped, lupus, artritis reumatoide o psoriasis. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es una enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma o cáncer. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, mieloma o linfoma. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es una enfermedad cardiovascular o cáncer. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es la enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria o esclerosis múltiple. En ciertas realizaciones diferentes, el trastorno médico es la enfermedad de injerto contra huésped. En otras realizaciones, el trastorno médico es una infección bacteriana. En ciertas realizaciones, el paciente (o sujeto) es un ser humano.

Según se ha indicado anteriormente, los compuestos guanidínicos descritos en la presente se pueden utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana. Se contempla que varias bacterias son sensibles a los compuestos guanidínicos. Las bacterias representativas incluyen especies de *Staphylococci*, p. ej., *S. aureus*; especies de *Enterococci*, p. ej., *E. faecalis* y *E. faecium*; especies de *Streptococci*, p. ej., *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*; especies de *Escherichia*, p. ej., *E. coli*, incluidas las cepas de *E. coli* enterotoxigénicas, enteropatógenas, enteroinvasivas, enterohemorrágicas y enteroagregativas; especies de *Haemophilus*, p. ej., *H. influenza*; y especies de *Moraxella*, p. ej., *M. catarrhalis*. Otros ejemplos incluyen especies de *Mycobacteria*, p. ej., *M. tuberculosis*, *M. avian-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. genavense*, *M. leprae*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. fortuni* y *M. marinum*; especies de *Corynebacteria*, p. ej., *C. diphtheriae*; especies de *Vibrio*, p. ej., *V. cholerae*; especies de *Campylobacter*, p. ej., *C. jejuni*; especies de *Helicobacter*, p. ej., *H. pylori*; especies de *Pseudomonas*, p. ej., *P. aeruginosa*; especies de *Legionella*, p. ej., *L. pneumophila*; especies de *Treponema*, p. ej., *T. pallidum*; especies de *Borrelia*, p. ej., *B. burgdorferi*; especies de *Listeria*, p. ej., *L. monocytogenes*; especies de *Bacillus*, p. ej., *B. cereus*; especies de *Bordetella*, p. ej., *B. pertussis*; especies de *Clostridium*, p. ej., *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. difficile* y *C. botulinum*; especies de *Neisseria*, p. ej., *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*; especies de *Chlamydia*, p. ej., *C. psittaci*,

C. pneumoniae y *C. trachomatis*; especies de *Rickettsia*, p. ej., *R. rickettsii* y *R. prowazekii*; especies de *Shigella*, p. ej., *S. sonnei*; especies de *Salmonella*, p. ej., *S. typhimurium*; especies de *Yersinia*, p. ej., *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*; especies de *Klebsiella*, p. ej., *K. pneumoniae*; especies de *Mycoplasma*, p. ej., *M. pneumoniae*; y *Trypanosoma brucei*. En ciertas realizaciones, los compuestos guanidínicos descritos en la presente se utilizan para tratar a un sujeto que padece una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, y *P. aeruginosa*. En ciertas realizaciones, los compuestos guanidínicos descritos en la presente se utilizan para tratar a un sujeto que padece una infección de *Trypanosoma brucei*.

La actividad antibacteriana de los compuestos descritos en la presente se puede evaluar utilizando ensayos estándar conocidos en la técnica, tales como el ensayo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo, que se describe más detalladamente en National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; decimocuarto suplemento informativo. Documento de NCCLS M100-S14 {ISBN 1-56238-516-X}. Este ensayo se puede utilizar para determinar la concentración mínima de un compuesto necesaria para evitar el crecimiento bacteriano visible en una disolución. En general, el fármaco que se ha de evaluar se diluye en serie en pocillos, y se añaden alícuotas de cultivo bacteriano líquido. Esta mezcla se incuba en condiciones adecuadas y a continuación se evalúa para determinar el crecimiento de las bacterias. Los compuestos con una actividad antibiótica baja o nula (una CMI elevada) permitirán el crecimiento con concentraciones elevadas del compuesto, mientras que los compuestos con una actividad antibiótica elevada permitirán el crecimiento bacteriano solo con concentraciones más bajas (una CMI baja).

El ensayo utiliza las condiciones de un cultivo bacteriano madre adecuadas para la cepa de bacterias seleccionada. Los cultivos madre de la colección permanente de cultivos madre se pueden almacenar como suspensiones congeladas a

-70°C. Los cultivos se pueden suspender en leche descremada al 10% (BD) antes de congelarlos instantáneamente en nieve carbónica/etanol y a continuación se colocan en un congelador a -70°C. Los cultivos se pueden mantener en agar de soja triptica que contenga un 5% de sangre de oveja a temperatura ambiente (20°C) y cada cultivo se puede recuperar a partir de la forma congelada y transferirse un tiempo adicional antes de la evaluación de la CMI. Las placas recién preparadas se inoculan el día antes del ensayo, se incuban durante toda la noche y se evalúan para confirmar su pureza e identidad.

Se pueden confirmar la identidad y pureza de los cultivos recuperados a partir del cultivo madre para descartar la posibilidad de contaminación. La identidad de las cepas se puede confirmar mediante métodos microbiológicos estándar (Véase, p. ej., Murray *et al.*, Manual of Clinical Microbiology, octava edición. ASM Press {ISBN 1-55581-255-4}). En general, los cultivos se siembran en estrías sobre placas de agar adecuadas para visualizar la pureza, la morfología de la colonia esperada y los patrones hemolíticos. También se pueden utilizar cepas Gram. Las identidades se confirman utilizando un instrumento MicroScan WalkAway 40 SI (Dade Behring, West Sacramento, California). Este dispositivo utiliza un incubador, un lector y un ordenador automatizados para evaluar las reacciones bioquímicas llevadas a cabo por cada organismo con el fin de identificarlo. También se puede utilizar un MicroScan WalkAway para determinar una CMI preliminar, la cual se puede confirmar utilizando el método que se describe a continuación.

Se pueden utilizar cultivos madre congelados como fuente inicial de organismos a la hora de realizar el ensayo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo. Los cultivos madre se traspan a su medio de crecimiento estándar durante al menos 1 ciclo de crecimiento (18-24 horas) antes de su uso. La mayoría de las bacterias se pueden preparar directamente a partir de placas de agar en alícuotas de 10 mL del medio de caldo adecuado. Los cultivos bacterianos se ajustan para obtener la opacidad de un estándar de McFarland de 0,5 (valor de densidad óptica de 0,28-0,33 en un espectrofotómetro Lambda EZ150 de Perkin-Elmer, Wellesley, Massachusetts, con una longitud de onda de 600 nm). A continuación, los cultivos ajustados se diluyen 400 veces (0,25 mL de inóculo + 100 mL de caldo) en un medio de cultivo para producir una suspensión de partida de aproximadamente 5 x 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC)/mL. La mayoría de cepas bacterianas se pueden evaluar en un caldo de Mueller Hinton con ajuste catiónico (CAMHB).

Los compuestos de prueba ("fármacos") se solubilizan en un disolvente adecuado para el ensayo tal como DMSO. Las disoluciones madre del fármaco se pueden preparar el día del ensayo. Las placas madre de microdilución en caldo se pueden preparar en dos series de dilución, de 64 a 0,06 µg de fármaco/mL y de 0,25 a 0,00025 µg de fármaco/mL. Para la serie de concentración elevada, se añaden 200 µL de disolución madre (2 mg/mL) a filas por duplicado de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Esto se utiliza como primer pocillo en la serie de dilución. Se realizan diluciones en serie en las que se reduce la concentración a la mitad utilizando un robot BioMek FX (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) con 10 de los 11 pocillos restantes, cada uno de los cuales contendrá 100 µL del disolvente/diluyente adecuado. La fila 12 solo contiene disolvente/diluyente y sirve de control. Para el primer pocillo de la serie de concentración baja, se añaden 200 µL de una preparación madre de 8 µg/mL a filas por duplicado de una placa de 96 pocillos. Se realizan diluciones en serie en las que se reduce la concentración a la mitad según se ha descrito anteriormente.

Las placas de 96 pocillos hijas se pueden detectar (3,2 µL/pocillo) a partir de las placas madre enumeradas anteriormente utilizando el robot BioMek FX y utilizar inmediatamente o congelarse a -70°C hasta su uso. Se

inoculan organismos aeróbicos (volúmenes de 100 µL) en las placas descongela­das utilizando el robot BioMek FX. Las placas inoculadas se colocan en pilas y se cubren con una placa vacía. A continuación, estas placas se incuban durante 16-24 horas en una atmósfera ambiente de acuerdo con las pautas de CLSI (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution, Antimicrobial Tests for Bacteria that Grow Aerobically; normativa aprobada-sexta edición. Documento de NCCLS M7-A6 {ISBN 1-56238-486-4}).

Después de la inoculación e incubación, se puede estimar el grado de crecimiento bacteriano visualmente con la ayuda de un espejo lector de prueba (Dynex Technologies 220 16) en una habitación a oscuras con una única luz que se filtre directamente a través de la superficie superior de la bandeja del microcaldo. La CMI es la concentración más baja de fármaco que evita el crecimiento visible a nivel macroscópico en las condiciones del ensayo.

Además, se pueden utilizar uno cualquiera o más de los compuestos de tipo pirazolilguanidina descritos en la presente para tratar un trastorno asociado con la F₁F₀-ATP hidrolasa (p. ej., infarto de miocardio, hipertrofia ventricular, arteriopatía coronaria, IM sin onda Q, fallo cardíaco congestivo, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, hipertensión, claudicación intermitente, arteriopatía oclusiva periférica, síntomas tromboticos o tromboembólicos de accidente cerebrovascular tromboembólico, trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia, coagulación intravascular diseminada, restenosis, fibrilación atrial, dilatación ventricular, enfermedad vascular aterosclerótica, ruptura de la placa aterosclerótica, formación de la placa aterosclerótica, aterosclerosis por trasplante, aterosclerosis con remodelación vascular, cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales, cardiología de intervención, inmovilidad, medicación, pérdida del feto y embarazo, y complicaciones de la diabetes que comprenden retinopatía, nefropatía y neuropatía) en un sujeto.

Terapia de combinación

Además, los compuestos guanidínicos descritos en la presente se pueden utilizar combinados con al menos un agente terapéutico diferente tal como Bz-423 (un compuesto de tipo benzodiazepina según se describe en las Patentes de EE. UU. Nos. 7.144.880 y 7.125.866, Solicitudes de Patente de EE. UU. con Nos. de Serie 11/586.097, 11/585.492, 11/445.010, 11/324.419, 11/176.719, 11/110.228, 10/935.333, 10/886.450, 10/795.535, 10/634.114, 10/427.211, 10/217.878 y 09/767.283, y Patentes Provisionales de EE. UU. Nos. 60/878.519, 60/812.270, 60/802.394, 60/732.045, 60/730.711, 60/704.102, 60/686.348, 60/641.040, 60/607.599 y 60/565.788), agentes que abren los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambio de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, agentes diuréticos, agentes contra la hipertensión, inhibidores de ATPasas, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasas, agentes contra la diabetes, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes contra la osteoporosis, terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, antidepressivos, agentes contra la ansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes para la enfermedad de reflujo gastroesofágico y contra úlceras, agentes hormonales de crecimiento y/o secretagogos de la hormona de crecimiento, miméticos de tiroides, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes que reducen los niveles de colesterol/lípidos y terapias para el perfil de lípidos, y agentes miméticos del preacondicionamiento isquémico y/o miocardio aturdido, agentes antiateroscleróticos, agentes anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes contra la hipertensión, agentes contra la diabetes y agentes contra la hipertensión seleccionados entre inhibidores de ACE, antagonistas de receptores AT-1, antagonistas de receptores ET, antagonistas duales de receptores ET/All, inhibidores de vasopepsidasas, un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas de receptores de tromboxanos, o aspirina, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica.

IV. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y consideraciones sobre la dosificación y las vías de administración ilustrativas

A continuación, se proporcionan realizaciones ilustrativas de varias composiciones farmacéuticas y medicamentos contemplados.

A. Preparación de medicamentos

Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación de medicamentos para tratar varias afecciones tales como afecciones asociadas con la desregulación de la muerte celular, el crecimiento celular anómalo y la hiperproliferación. Un experto en la técnica se dará cuenta de que uno cualquiera o más de los compuestos descritos en la presente, incluidas las numerosas realizaciones específicas, se preparan aplicando procedimientos estándar de fabricación farmacéutica. Tales medicamentos se pueden suministrar al sujeto utilizando métodos de suministro de uso común en la técnica farmacéutica.

B. Formulación y composiciones farmacéuticas ilustrativas

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones se administran por sí solas, mientras que en algunas realizaciones diferentes, las composiciones están presentes preferentemente en una formulación

farmacéutica que comprende al menos un ingrediente/agente activo, según se ha discutido anteriormente, junto con un soporte sólido o, como alternativa, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos (p. ej., los descritos en la sección III de la presente anteriormente). Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y que no sea perjudicial para el sujeto.

Las formulaciones contempladas incluyen las que son adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluida la transdérmica, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluida la subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. En algunas realizaciones, las formulaciones se presentan adecuadamente en una forma de dosificación unitaria y se preparan mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Estos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima (p. ej., mezclando) el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación dando forma al producto, cuando proceda.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, donde cada uno de ellos contiene preferentemente una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En otras realizaciones, el ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario o pasta, etc.

En algunas realizaciones, los comprimidos comprenden al menos un ingrediente activo y opcionalmente uno o más vehículos/agentes accesorios y se preparan comprimiendo o moldeando los agentes respectivos. En algunas realizaciones, los comprimidos prensados se preparan comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluya libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante (p. ej., povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (p. ej., glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente dispersante o tensioactivo. Los comprimidos moldeados se preparan moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo (p. ej., el ingrediente activo) humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo contenido en ellos empleando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado. Opcionalmente, los comprimidos se pueden proporcionar con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino que no sean el estómago.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica de acuerdo con la presente invención se formulan opcionalmente como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites. En realizaciones alternativas, las formulaciones tópicas comprenden parches o vendajes tales como una venda o escayolas adhesivas impregnadas con el o los ingredientes activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen uno o más compuestos que potencian la absorción o penetración del o los ingredientes activos a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo (DMSO) y análogos relacionados.

Si se desea, la fase acuosa de la base de una crema incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que contenga dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de estos.

En algunas realizaciones, se constituyen emulsiones de fase oleosa de esta invención a partir de ingredientes conocidos en un modo conocido. Esta fase comprende normalmente un único emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), en algunas realizaciones también es deseable que esta fase comprenda además una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o ambos la grasa y un aceite.

Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo para que actúe como estabilizante. En algunas realizaciones también es preferible incluir tanto un aceite como una grasa. El o los emulsionantes con o sin el o los estabilizantes constituyen conjuntamente la denominada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de la pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de tipo crema.

Los estabilizantes para emulsiones y emulgentes adecuados para emplear en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de las grasas o aceites adecuados para la formulación se basa en la obtención de las propiedades deseadas (p. ej., propiedades cosméticas), debido a que la solubilidad en la mayoría de aceites del compuesto/agente activo que probablemente se utilice en las formulaciones de emulsiones farmacéuticas es muy baja. Por lo tanto, preferentemente las cremas deberían ser productos que se puedan lavar, que no manchen y que no sean grasos, con una consistencia adecuada para evitar que se produzcan pérdidas a partir de los tubos u otros contenedores. Se pueden emplear ésteres alquílicos mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster propilenglicólico de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden emplear solos o combinados dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden emplear lípidos con un punto de fusión elevado tales como la parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen los colirios oculares en los que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el agente.

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de pesarios, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contengan, además del agente, aquellos vehículos que se sabe en la técnica que son adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen polvos gruesos con un tamaño de partícula comprendido, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, que se administran del mismo modo en que se consume rapé, es decir, mediante una inhalación rápida (p. ej., forzada) a través de las fosas nasales desde un contenedor del polvo que se mantiene cerca de la nariz. Otras formulaciones adecuadas para la administración en las que el vehículo es un líquido incluyen, sin carácter limitante, pulverizadores, gotas o aerosoles con nebulizador nasales, e incluyen disoluciones acuosas u oleosas de los agentes.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto hacia componentes sanguíneos o uno o más órganos. En algunas realizaciones, las formulaciones se presentan/formulan en contenedores sellados de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden conservar en un estado de secado por congelación (liofilizado), que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y disoluciones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una unidad o dosis diaria, una subdosis diaria, según se ha mencionado anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de esta, de un agente.

Se debe sobreentender que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir estos otros agentes convencionales en la técnica dependiendo del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir estos agentes adicionales tales como agentes edulcorantes, espesantes y aromatizantes. También se pretende que los agentes, composiciones y métodos de esta invención se combinen con otras composiciones y terapias adecuadas. Otras formulaciones diferentes más incluyen opcionalmente aditivos alimentarios (edulcorantes, aromatizantes, colorantes adecuados, etc.) fitonutrientes (p. ej., aceite de semillas de lino), minerales (p. ej., Ca, Fe, K, etc.), vitaminas y otras composiciones aceptables (p. ej., ácido linoleico conjugado), expansores y estabilizantes, etc.

C. Consideraciones sobre la dosificación y las vías de administración ilustrativas

Se conocen varios sistemas de suministro y se pueden utilizar para administrar los agentes terapéuticos (p. ej., los compuestos ilustrativos que se han descrito anteriormente) de la presente invención, p. ej., la encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosos mediada por receptores y similares. Los métodos de suministro incluyen, sin carácter limitante, la vía intraarterial, intramuscular, intravenosa, intranasal y oral. En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas de la invención de forma local en el área que necesite tratamiento; esto se puede conseguir, por ejemplo, y sin carácter limitante, mediante la infusión local durante una operación quirúrgica, inyección o mediante un catéter.

Los agentes identificados se pueden administrar a sujetos o individuos que sean susceptibles o corran el riesgo de desarrollar un crecimiento patológico de las células diana y afecciones correlacionadas. Cuando el agente se administra a un sujeto tal como un ratón, una rata o un paciente humano, el agente se puede añadir a un vehículo farmacéuticamente aceptable y se puede administrar por vía sistémica o tópica al sujeto. Para identificar a los

pacientes que se pueden tratar de forma beneficiosa, se toma una muestra tisular del paciente y se evalúan las células para determinar la sensibilidad al agente.

Las cantidades terapéuticas se determinan de forma empírica y varían dependiendo de la patología que se esté tratando, el sujeto que se esté tratando y la eficacia y toxicidad del agente. Cuando se suministra a un animal, el método es útil para confirmar además la eficacia del agente. Un ejemplo de un modelo con animales es MLR/MpJ-*lpr/lpr* ("MLR-*lpr*") (se puede adquirir de Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine). Los ratones MLR-*lpr* desarrollan una enfermedad autoinmunitaria sistémica. Como alternativa, se pueden desarrollar otros modelos con animales induciendo un crecimiento tumoral, por ejemplo, inoculando por vía subcutánea a ratones atímicos de aproximadamente 10^5 a aproximadamente 10^9 células diana o cancerosas hiperproliferativas según se han definido en la presente. Una vez se ha establecido el tumor, se administran los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, mediante una inyección subcutánea alrededor del tumor. Se realizan mediciones del tumor en dos dimensiones para determinar la reducción del tamaño del tumor, utilizando un calibre vernier dos veces por semana. También se pueden utilizar otros modelos con animales, según proceda. Tales modelos con animales para las enfermedades y afecciones descritas anteriormente son de uso común en la técnica.

En algunas realizaciones, la administración *in vivo* se realiza en una dosis, de forma continua o intermitente durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar el modo y la dosis de administración más eficaces son de uso común para los expertos en la técnica y varían dependiendo de la composición utilizada para la terapia, el objetivo de la terapia, la célula diana que se esté tratando y el sujeto que se esté tratando. Las administraciones únicas o múltiples se llevan a cabo con el nivel y patrón de dosis que selecciona el médico encargado del tratamiento.

Los expertos en la técnica determinarán fácilmente las formulaciones de las dosis y los métodos de administración adecuados de los agentes. Preferentemente, los compuestos se administran a aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferentemente a aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aún más preferentemente a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Cuando los compuestos descritos en la presente se co-administran con otro agente (p. ej., como agentes sensibilizantes), la cantidad eficaz puede ser menor que cuando el agente se utiliza por sí solo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, intranasal, parenteral o mediante terapia de inhalación, y pueden adoptar la forma de comprimidos, grageas, gránulos, cápsulas, pastillas, ampollas, supositorios o forma de aerosol. También pueden adoptar la forma de suspensiones, disoluciones y emulsiones del ingrediente activo en diluyentes acuosos o no acuosos, jarabes, granulados o polvos. Además de un agente de la presente invención, las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros compuestos farmacéuticamente activos o una pluralidad de compuestos de la invención.

Más particularmente, un agente de la presente invención, también referido en la presente como el ingrediente activo, se puede administrar para terapia mediante cualquier vía adecuada, que incluye, sin carácter limitante, la oral, rectal, nasal, tópica (incluida, sin carácter limitante, la transdérmica, aerosol, bucal y sublingual), vaginal, parental (incluida, sin carácter limitante, la subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. También se aprecia que la vía preferida varía dependiendo de la afección y la edad del receptor, así como la enfermedad que se esté tratando.

Idealmente, el agente se debería administrar para obtener las concentraciones máximas del compuesto activo en los sitios de la enfermedad. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa del agente, opcionalmente en disolución salina, o mediante la administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula o jarabe que contenga el ingrediente activo.

Los niveles deseables en sangre del agente se pueden mantener mediante una infusión continua para proporcionar una cantidad terapéutica del ingrediente activo en el tejido enfermo. Se contempla el uso de combinaciones operativas para proporcionar combinaciones terapéuticas que requieran una dosis total inferior de cada componente de la que sería necesaria cuando cada fármaco o compuesto terapéutico individual se utilizara por sí solo, de este modo se reducen los efectos adversos.

D. Consideraciones sobre la dosificación y las vías de co-administración ilustrativas

Se describen métodos que implican la co-administración de los compuestos descritos en la presente con uno o más agentes activos adicionales. De hecho, es un aspecto adicional de esta invención potenciar las terapias y/o composiciones farmacéuticas de la técnica anterior mediante la o-administración de un compuesto de esta invención. En los procedimientos de co-administración, los agentes se pueden administrar de forma concurrente o secuencial. En una realización, los compuestos descritos en la presente se administran antes del o de los otros agentes activos. Las formulaciones farmacéuticas y los modos de administración pueden ser cualesquiera de los descritos anteriormente. Además, los dos o más agentes químicos, agentes biológicos o radiación co-administrados se pueden administrar, cada uno de ellos, utilizando diferentes modos o diferentes formulaciones.

El agente o agentes que se han de co-administrar dependen del tipo de afección que se esté tratando. Por ejemplo, cuando la afección que se esté tratando sea cáncer, el agente adicional podrá ser un agente quimioterapéutico o

radiación. Cuando la afección que se esté tratando sea un trastorno inmunológico, el agente adicional podrá ser un agente inmunosupresor o antiinflamatorio. Cuando la afección que se esté tratando sea una inflamación crónica, el agente adicional podrá ser un agente antiinflamatorio. Los agentes adicionales que se han de co-administrar, tales como un agente contra el cáncer, inmunosupresor o antiinflamatorio, pueden ser cualesquiera de los agentes de uso común en la técnica, que incluyen, sin carácter limitante, los que se encuentran actualmente en uso clínico. La determinación del tipo y la dosis del tratamiento de radiación adecuados también se encuentra dentro de las competencias del experto en la técnica o estos se pueden determinar de forma relativamente sencilla.

El tratamiento de las diferentes afecciones asociadas con la apoptosis anómala generalmente está limitado por los dos factores principales siguientes: (1) el desarrollo de resistencia a fármacos y (2) la toxicidad de los agentes terapéuticos conocidos. En ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, se ha demostrado que la resistencia a agentes químicos y la terapia de radiación están asociadas con la inhibición de la apoptosis. Algunos agentes terapéuticos presentan efectos secundarios perjudiciales, que incluyen linfotoxicidad no específica, y toxicidad de la médula ósea y renal.

Los métodos descritos en la presente abordan estos dos problemas. Cuando se requieren dosis mayores para obtener un beneficio terapéutico, la resistencia a fármacos se resuelve mediante la co-administración de los compuestos descritos en la presente con un agente conocido. Los compuestos descritos en la presente sensibilizan las células diana frente a los agentes conocidos (y viceversa) y, por consiguiente, se necesita una cantidad menor de estos agentes para obtener un beneficio terapéutico.

La función sensibilizante de los compuestos reivindicados también aborda los problemas asociados con los efectos tóxicos de los agentes terapéuticos conocidos. En aquellas situaciones en las que el agente conocido es tóxico, es deseable limitar las dosis administradas en todos los casos, y particularmente en aquellos casos en los que la resistencia a fármacos ha incrementado la dosis requerida. Cuando los compuestos reivindicados se co-administran con el agente conocido, estos reducen la dosis requerida, lo cual, a su vez, reduce los efectos perjudiciales.

Ejemplos

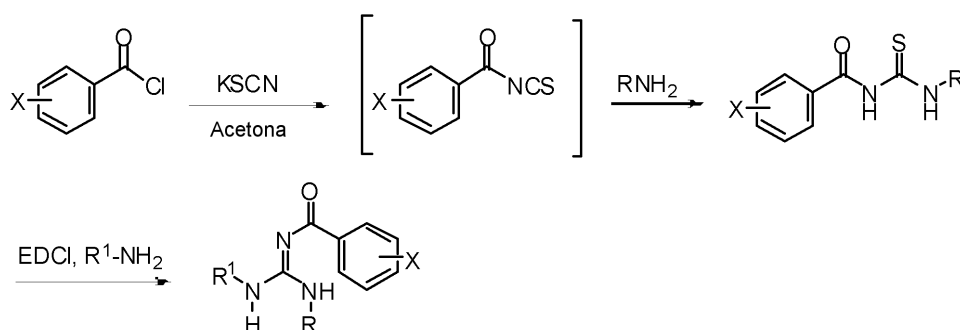
La invención que se acaba de describir de forma general, se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente con el fin de ilustrar ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y se pretende que limiten la invención.

Ejemplo 1 – Preparación de compuestos de tipo pirazolilguanidina

A continuación se describen procedimientos sintéticos generales ilustrativos para preparar compuestos de tipo pirazolilguanidina, junto con un procedimiento sintético ilustrativo para preparar el compuesto de tipo pirazolilguanidina específico (Z)-4-cloro-N-((3,4,5-trifluorobencil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilbenzamida.

Parte I: método general para preparar compuestos de tipo pirazolilguanidina

ESQUEMA 2



Las guanidinas se pueden preparar a partir de un cloruro de ácido, una primera amina y una segunda amina utilizando un procedimiento de tres etapas. En primer lugar, el cloruro de ácido necesario se combina con tiocianato de potasio en un disolvente orgánico y esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1-4 horas. La mezcla resultante se concentra al vacío y se utiliza inmediatamente.

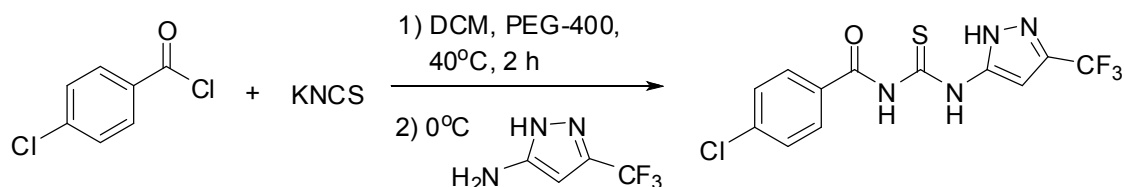
En una segunda etapa, se disuelve una primera amina adecuada (RNH₂) en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, a temperatura ambiente y se añade el isotiocianato de acilo de la primera etapa. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8-16 horas. Se evaporan los disolventes al vacío y el residuo resultante se trata con un disolvente orgánico no polar templado, a continuación, se deja enfriar y se recupera por filtración. El residuo recuperado se lava con un disolvente orgánico no polar y se seca. El residuo resultante se puede utilizar sin purificación adicional. Como alternativa, la primera amina en forma de una sal de tipo hidrocloreuro se disuelve en un

disolvente orgánico y se trata con una base orgánica impedida estéricamente, tal como trietilamina, a continuación, se agita a temperatura ambiente durante 1-4 horas. El isotiocianato de acilo de la etapa 1 se añade a continuación y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8-16 horas. Se eliminan los disolventes al vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía.

- 5 En la tercera etapa, la aciltiourea de la etapa 2 y una segunda amina adecuada (R^1-NH_2) se disuelven en un disolvente orgánico polar, tal como dimetilformamida, a temperatura ambiente para formar una mezcla. A esta mezcla, se le añade 1-etil-2',2'-dimetilaminopropilcarbodiimida y la mezcla resultante se agita hasta que la reacción se haya completado según el análisis de HPLC de las alícuotas de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción habituales están comprendidos entre 30 minutos y 12 horas, y la mezcla de reacción se puede calentar (p. ej., hasta
- 10 aproximadamente $60^\circ C$) para acelerar la reacción. Una vez que la reacción se haya completado según el análisis de HPLC, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico (tal como acetato de etilo), se lava con agua, se lava con salmuera y la fase orgánica se seca con un agente de secado adecuado, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El producto deseado se puede purificar por cromatografía, cuando proceda.

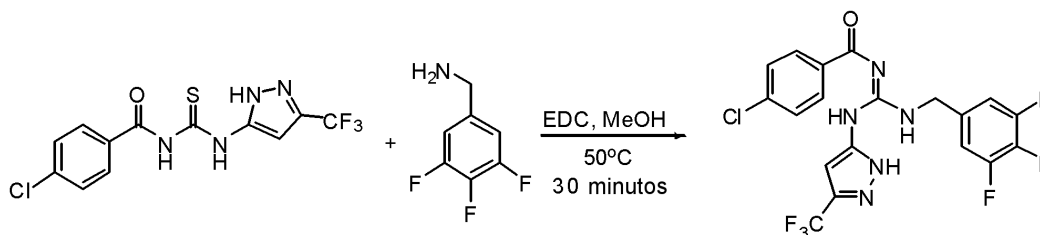
15 **Parte II: procedimiento sintético ilustrativo para preparar el compuesto de tipo pirazolilo (Z)-4-cloro-N-(((3,4,5-trifluorobencil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)benzamida**

Etapa A: procedimiento representativo para preparar un isotiocianato de benzoilo sustituido *in situ* y su conversión en una tiourea



- 20 A una suspensión de tiocianato de potasio (KNCS) (1,22 g, 12,57 mmoles) en diclorometano (60 mL), se añadieron 400 μ l de PEG-400 y a continuación cloruro de 4-clorobenzoilo (2,00 g, 11,43 mmoles). La suspensión se calentó hasta $40^\circ C$ durante 2 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró en un embudo de adición. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución enfriada con hielo de 5-amino-3-trifluorometilpirazol (1,73 g, 11,43 mmoles) en diclorometano (60 mL). La reacción se agitó durante 20 minutos tras completar la adición y a continuación se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido amarillo (3,76 g, 94% de rendimiento).
- 25 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,93 (sa, 1H), 12,88 (sa, 1H), 12,00 (sa, 1H), 7,97 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,61 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,16 (sa, 1H).

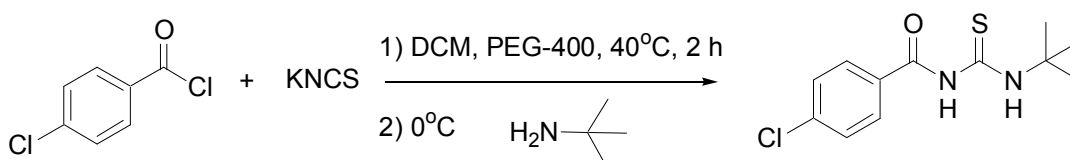
Etapa B: procedimiento representativo para el acoplamiento de una tiourea con una amina.



- 30 Se disolvió 4-cloro-N-((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)carbamotioil)benzamida (500 mg, 1,43 mmoles) en metanol (5 mL) y se añadió 3,4,5-trifluorobencilamina (462 mg, 2,87 mmoles) seguida de hidrocloreto de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (550 mg, 2,87 mmoles). La reacción se agitó a $50^\circ C$ durante 30 minutos. A continuación, la mezcla cruda se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y a continuación se purificó mediante cromatografía (gradiente: desde hexanos:EtOAc 95:5 hasta hexanos:EtOAc 7:3). Se obtuvo (Z)-4-cloro-N-(((3,4,5-trifluorobencil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)benzamida como un sólido (221 mg, 32% de rendimiento). MS (ES+) 475,8.
- 35

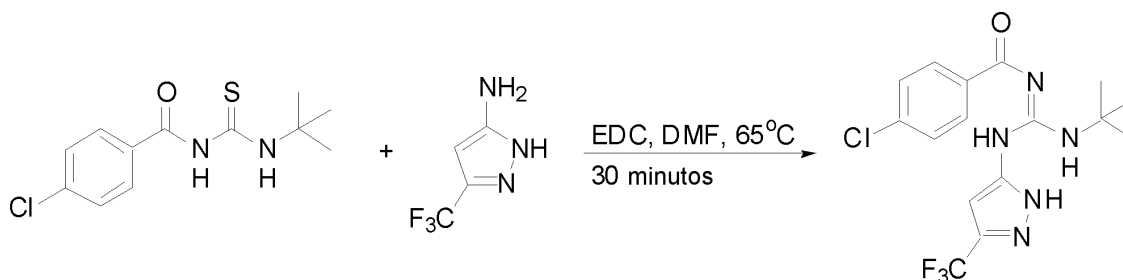
Ejemplo 2 – Preparación de (Z)-N-((tert-butilamino)(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilamino)metilen)-4-clorobenzamida

Parte I: procedimiento ilustrativo para preparar un isotiocianato de benzoilo sustituido *in situ* y su conversión en una tiourea.



5 A una suspensión de tiocianato de potasio (KNCS) (611 mg, 6,29 mmoles) en diclorometano (30 mL), se añadieron 200 μ l de PEG-400 y a continuación cloruro de 4-clorobenzoilo (1,00 g, 5,71 mmoles). La suspensión se calentó hasta 40°C durante 2 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró en un embudo de adición. La disolución se añadió gota a gota a una disolución enfriada con hielo de *t*-butilamina (418 mg, 5,71 mmoles) en diclorometano (30 mL). La reacción se agitó durante 20 minutos tras completar la adición y a continuación se concentró al vacío para obtener *N*-(*tert*-butilcarbamoiloil)-4-clorobenzamida como un sólido amarillo (1,49 g, 96% de rendimiento). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,87 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,4 Hz), 1,51 (s, 9H).

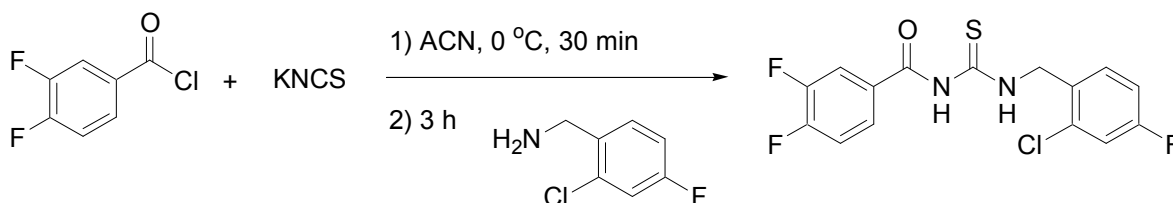
Parte II: procedimiento ilustrativo para el acoplamiento de una tiourea con una amina.



15 Una disolución de *N*-(*tert*-butilcarbamoiloil)-4-clorobenzamida (150 mg, 0,55 mmoles), 5-amino-3-trifluorometilpirazol (92 mg, 0,61 mmoles) e hidrocloruro de *N*1-((etilimino)metilen)-*N*3,*N*3-dimetilpropan-1,3-diamina (127 mg, 0,67 mmoles) en dimetilformamida (5,5 mL) se calentó hasta 65°C durante 30 min y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua dos veces y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma cruda. La purificación del crudo mediante cromatografía (gradiente: desde hexanos:EtOAc 95:5 hasta hexanos:EtOAc 70:30) proporcionó (*Z*)-*N*-((*tert*-butilamino)(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-ilamino)metilen)-4-clorobenzamida como un sólido (80 mg, 37% de rendimiento). MS (ES⁺) 387,9.

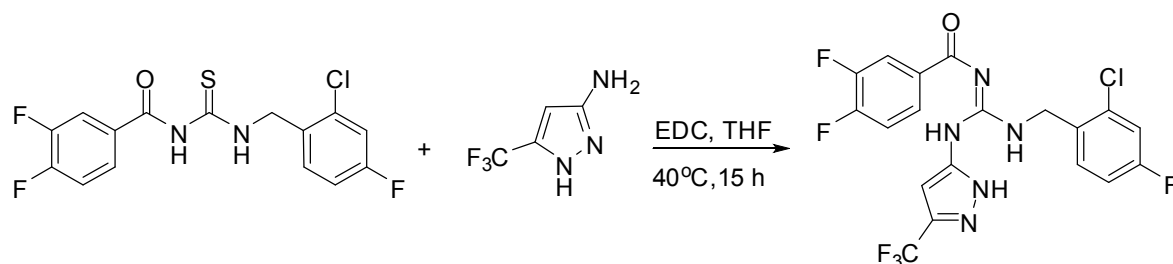
20 **Ejemplo 3** – Preparación de (*Z*)-*N*-((2-cloro-4-fluorobencilamino)(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-ilamino)metilen)-3,4-difluorobenzamida

Parte I: preparación de *N*-(2-cloro-4-fluorobencilcarbamoiloil)-3,4-difluorobenzamida



30 A una disolución de cloruro de 3,4-diflorobenzoilo (45 mL, 358 mmoles) en acetonitrilo (1,43 L), se añadió tiocianato de potasio sólido (KNCS) (38,2 g, 393 mmoles). La suspensión se agitó a 0°C durante 10 min y a continuación se retiró el baño de refrigeración. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 min más. Se añadió una disolución de 2-cloro-4-fluorobencilamina (57,1 g, 358 mmoles) en acetonitrilo (150 mL) durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,4 L) y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con agua (150 mL) y se secó al vacío a 60°C para proporcionar *N*-((2-cloro-4-fluorobencil)carbamoiloil)-3,4-difluorobenzamida como un sólido amarillo (98,3 g, 77% de rendimiento). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,56 (sa, 1H), 11,12 (t, 1H, J=5,7Hz), 8,00 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 4,85 (d, 2H, J= 5,7 Hz).

Parte II: preparación de (*Z*)-*N*-((2-cloro-4-fluorobencilamino)(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-ilamino)metilen)-3,4-difluorobenzamida.



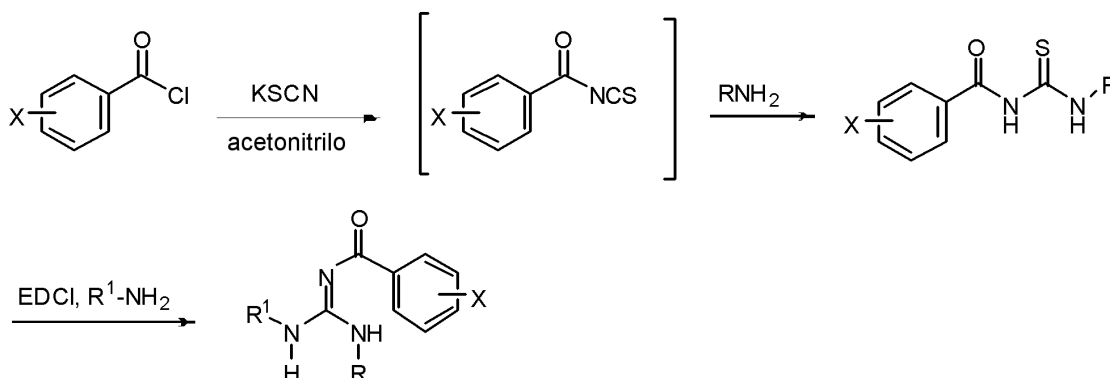
Se disolvieron *N*-((2-cloro-4-fluorobencil)carbamotioil)-3,4-difluorobenzamida (98,0 g, 273 mmoles) y 5-amino-3-trifluorometilpirazol (41,3 g, 273 mmoles) en THF (546 mL). Se añadió hidrocloreuro de *N*1-((etilimino)metilen)-*N*3,*N*3-dimetilpropan-1,3-diamina (57,6 g, 300 mmoles), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se calentó hasta 40°C durante 15 h. La mezcla cruda se diluyó con agua (500 mL) y acetato de isopropilo (500 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de isopropilo (1,3 L) y se calentó hasta 65°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se calentó hasta 70°C en acetonitrilo (900 mL) y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo (200 mL) y se secó al vacío a 60°C para proporcionar 55 g (43%) de (*Z*)-*N*-(((2-cloro-4-fluorobencil)amino)((3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)metilen)-3,4-difluorobenzamida como un sólido blanco. ¹HRMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,95 (sa, 2H), 7,50 (t, 1H, J=7,2Hz), 7,26 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,56 (s, 1H), 4,84 (s, 2H).

Ejemplo 4 – Procedimiento alternativo para preparar compuestos de tipo pirazolilguanidina

A continuación se describe un procedimiento sintético general ilustrativo alternativo para preparar compuestos de tipo pirazolilguanidina, junto con un procedimiento sintético ilustrativo para preparar el compuesto de tipo pirazolilguanidina específico *N*-(((3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(ciclopentilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida.

Parte I: método general alternativo para preparar compuestos de tipo pirazolilguanidina

ESQUEMA 3



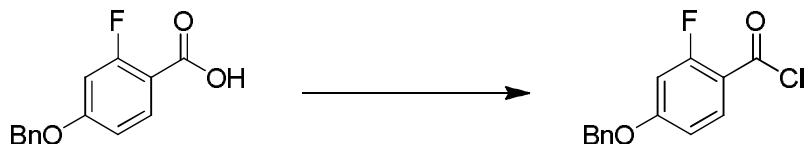
Las acilguanidinas se pueden preparar a partir de un cloruro de ácido, una primera amina y una segunda amina utilizando un procedimiento de tres etapas en 2 recipientes. En primer lugar, el cloruro de ácido necesario se combina con un ligero exceso molar de tiocianato de potasio en un disolvente polar aprótico (tal como acetonitrilo) a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0°C hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante un periodo de tiempo comprendido entre 15 minutos y 2 horas para proporcionar una mezcla de reacción que contiene el compuesto de tipo isotiocianato de acilo como intermedio sintético. Esta mezcla de reacción se puede usar directamente en la siguiente reacción o se puede filtrar para eliminar el cloruro de potasio generado durante esta primera etapa.

En una segunda etapa, el compuesto de tipo isotiocianato de acilo se combina con una segunda amina (que puede estar disuelta en un disolvente) para proporcionar una mezcla de reacción que se agita durante un periodo de tiempo comprendido entre 15 minutos y 2 horas para producir un producto de tipo aciltiourea. El producto de tipo aciltiourea suele precipitar en la mezcla de reacción y se puede recoger por filtración. Se puede añadir agua a la mezcla de reacción (normalmente una cantidad igual al volumen de disolvente orgánico) para facilitar la recogida del producto de tipo aciltiourea. El producto de tipo aciltiourea se seca al vacío a aproximadamente temperatura ambiente.

En una tercera etapa, el producto de tipo aciltiourea se combina con un agente de acoplamiento (tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI)) y una segunda amina para producir la acilguanidina. Todos los materiales de partida para esta reacción se pueden combinar antes de calentar la mezcla de reacción o bien se puede añadir la EDCI al final, una vez que se haya incrementado la temperatura de la mezcla de reacción. Como alternativa, la segunda amina se puede añadir al final después de combinar la tiourea y la EDCI. Una vez que todos los materiales de partida se han combinado, la mezcla de reacción se agita generalmente durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 3 horas, a la vez que la mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 70°C.

Parte II: procedimiento sintético ilustrativo para preparar el compuesto de tipo pirazolilo *N*-(((3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(ciclopentilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida.

Etapa A: preparación de cloruro de 4-(benciloxi)-2-fluorobenzoílo.



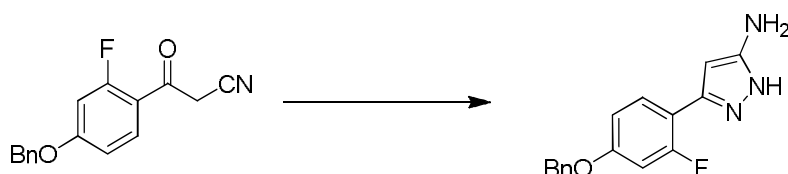
- 5 Se suspendió ácido 4-benciloxi-2-fluorobenzoico (2 g, 8,12 mmoles) en cloruro de tionilo (5,9 mL) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno y se volvió a concentrar dos veces para eliminar el cloruro de tionilo residual. Este procedimiento proporcionó el compuesto del título en forma cruda, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 **Etapa B: preparación de 3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo**



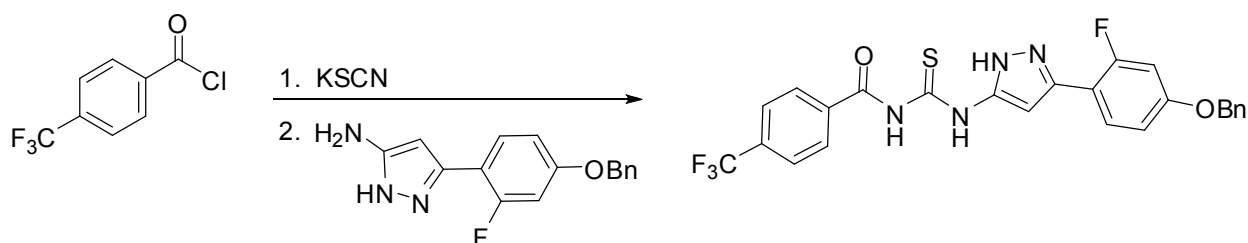
- 15 Se disolvió acetonitrilo (1,66 mL, 31,7 mmoles) en THF seco (40 mL) y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Se añadió butillitio (2,5 M, 9,5 mL, 23,8 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4-(benciloxi)-2-fluorobenzoílo (2,1 g, 7,93 mmoles) en THF a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 40 minutos. A continuación, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio cuidadosamente a la mezcla de reacción y se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la porción orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, a continuación se secó con sulfato de sodio, y se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (gradiente: desde EtOAc:hexanos 9:1 hasta EtOAc:hexanos 1:1 hasta acetato de etilo al 100%) para obtener el compuesto del título con un 79% de rendimiento.

Etapa C: preparación de 3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina.



- 25 Se disolvió 3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (1,7 g, 6,3 mmoles) en etanol (21 mL) y a continuación se añadió hidrazina (0,22 mL, 6,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora y se siguió la evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina. Si no se produjo ninguna evolución, la temperatura se incrementó gradualmente hasta que la reacción empezó a evolucionar. En cuanto la reacción se completó según la cromatografía de capa fina, el material crudo se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía para proporcionar el compuesto del título con un 97% de rendimiento.

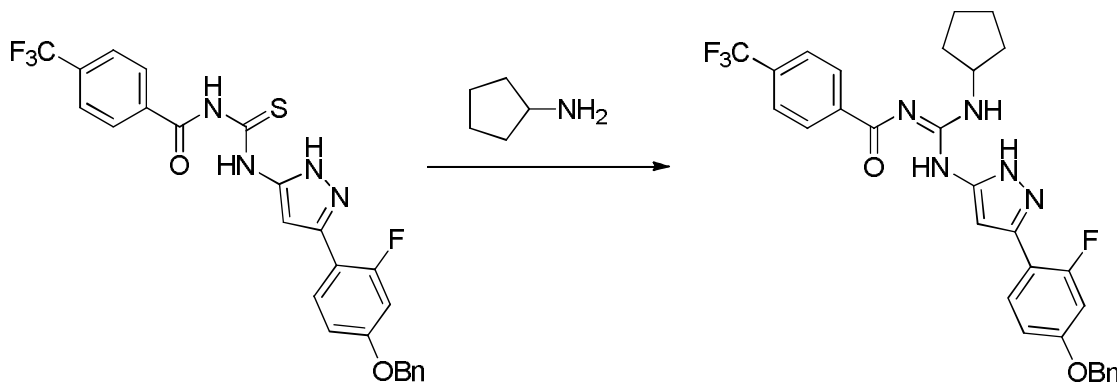
30 **Etapa D: preparación de *N*-(3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-ilcarbamotioil)-4-(trifluorometil)benzamida.**



- 35 Se disolvió cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo (590 mg, 2,83 mmoles) en acetonitrilo (~30 mL) y se añadió tiocianato de potasio (302 mg, 3,22 mmoles) para proporcionar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añadió 3-(4-benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina

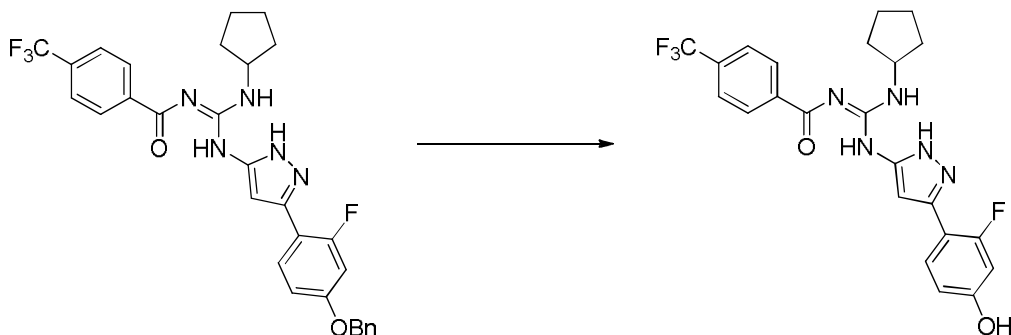
(801 mg, 2,83 mmoles) a la mezcla de reacción. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación, se concentró al vacío, se puso en suspensión de sólidos con agua y se recogió por filtración. El sólido húmedo se mantuvo al vacío con calentamiento durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título con un 81% de rendimiento.

Etapa E: preparación de *N*-((3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(ciclopentilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida.



Se suspendieron *N*-((3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)carbamotioil)-4-(trifluorometil)benzamida (154 mg, 0,3 mmoles) y EDCI (63 mg, 0,33 mmoles) en THF (4 mL) y se añadió ciclopentilamina (0,044 mL, 0,45 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 45 minutos, a continuación se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (gradiente: desde hexanos:EtOAc 9:1 hasta hexanos:EtOAc 6:4) para proporcionar el compuesto del título con un 53% de rendimiento.

Etapa F: preparación de *N*-((3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(ciclopentilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida.



Se disolvió *N*-((3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(ciclopentilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (90 mg, 0,16 mmoles) en metanol (2 mL) y se burbujeó nitrógeno gaseoso brevemente a través de la disolución. A continuación, se añadió paladio sobre carbón al 10% (84 mg) a la mezcla de reacción y después se añadió formiato de amonio (50 mg, 0,8 mmoles). El recipiente de reacción se selló y a continuación se calentó hasta 65°C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió y a continuación se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y el producto se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título con un 12% de rendimiento.

Ejemplo 5 - Compuestos de tipo pirazolilguanidina y datos de caracterización

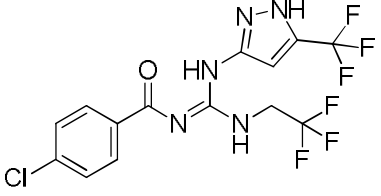
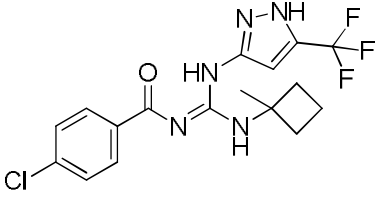
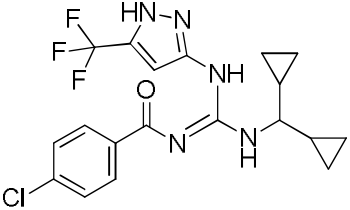
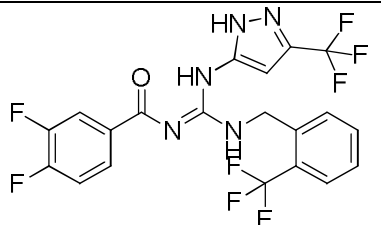
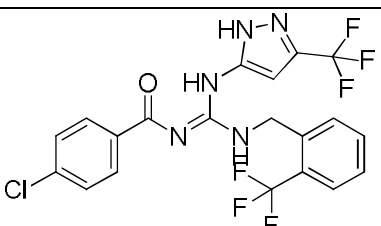
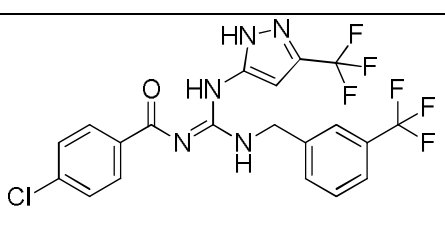
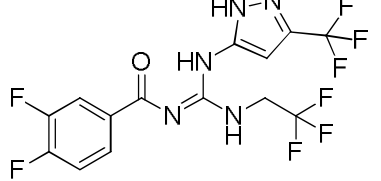
Los compuestos de la Tabla 2 a continuación se prepararon sobre la base de los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-4 y los procedimientos descritos en la descripción detallada. Los materiales de partida se pueden obtener de proveedores comerciales (p. ej., cloruro de ácido: cloruro de 4-cloro-benzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo y cloruro de 4-fluoro-benzoilo; primer compuesto de tipo amina: 2-trifluorometilaniolina, 2-*terc*-butilaniolina, 4-fluoro-2-clorobencilamina, cicloheptilamina, tetrahidro-2*H*-piran-4-amina; y segunda amina: 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina, 3-metil-1*H*-pirazol-5-amina, 3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina) o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales que se pueden adquirir de proveedores comerciales. Además, los compuestos ilustrativos se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS) y/o espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹H. A menos que se indique lo contrario, los datos de los espectros de masas de la Tabla 2 se recogieron usando ionización de electronebulización en modo de iones positivos. El símbolo "(M-H)⁺" indica que los datos de los espectros de masas se recogieron en modo de iones

negativos. En la Tabla 2 a continuación se proporciona el método de HPLC y el tiempo de retención, junto con datos de los espectros de masas. Los métodos de HPLC usados son los que se indican a continuación: las condiciones de Método A fueron una columna C-18 de Waters, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros, 23°C, 1,0 mL/min, 1 min 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 10 min gradiente de 25%-95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) durante 5 min y a continuación equilibrar hasta 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) durante 2,0 min; las condiciones de Método B fueron una columna Zorbax C-18 de Agilent, 4,6 x 50 mm, 1,8 micrómetros, 23°C, 1,0 mL/min, 1 min 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 5 min gradiente de 25%-95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA), 1 min a 95% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) y a continuación equilibrar hasta 25% de MeCN en H₂O (0,1% de TFA) durante 1,0 min; las condiciones del Método C fueron una columna Kinetex C18 de Phenomenex (3,0 mm x 50 mm), 2,6 micrómetros, 58°C, 1,5 mL/min, 4 min gradiente desde 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) hasta 100% de MeCN (0,1% de TFA), 100% de MeCN (0,1% de TFA) durante 0,5 min y a continuación equilibrar hasta 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) durante 1,5 min; las condiciones del Método D fueron una columna Kinetex C18 de Phenomenex (3,0 mm x 50 mm), 2,6 micrómetros, 40°C, 1,5 mL/min, 4 min gradiente desde 5% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) hasta 100% de MeCN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) durante 1,5 min; y las condiciones del método E fueron una columna Symmetry C18 de Waters (4,6 mm x 150 mm), 3,5 micrómetros, 26°C, 2,0 mL/min, 1 min 25% de MeCN (0,05% de TFA) en H₂O (0,05% de TFA), 7 min gradiente de 25%-95% de MeCN (0,05% de TFA) en H₂O (0,05% de TFA), 95% de MeCN (0,05% de TFA) en H₂O (0,05% de TFA) durante 2 min y a continuación equilibrar hasta 25% de MeCN (0,05% de TFA) en H₂O (0,05% de TFA) durante 2,0 min. La expresión "MeCN (0,05% de TFA)" está reconocida en la técnica y se refiere a acetonitrilo que contiene un 0,05% p/p de ácido trifluoroacético. El símbolo "ND" indica que no existen datos disponibles.

Los datos de resonancia magnética nuclear de ¹H para los compuestos ilustrativos se proporcionan en la Tabla 3.

TABLA 2

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-1		447,3	447,9	A	11,27
A-2		523,4	523,9	B	6,98
A-3		492,2	491,7	B	6,96
A-4		387,8	387,9	B	6,59

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-5		413,7	413,8	B	6,33
A-6		399,8	399,9	B	6,17
A-7		425,8	425,9	B	5,85
A-8		491,1	492	C	2,86
A-9		489,1	490	C	2,81
A-10		489,1	490	C	2,72
A-11		415,1	416	C	2,65

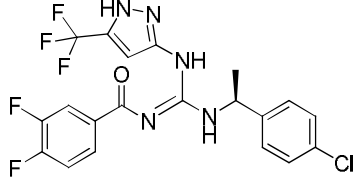
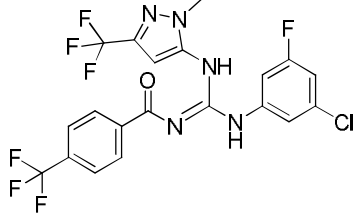
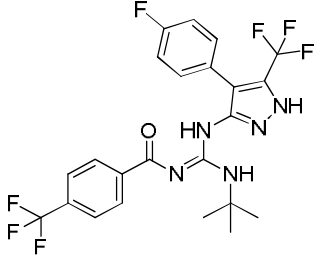
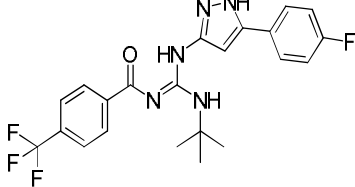
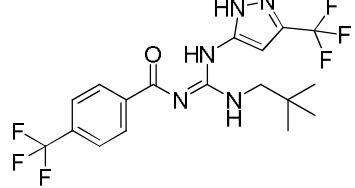
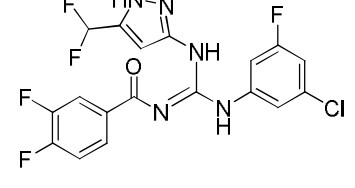
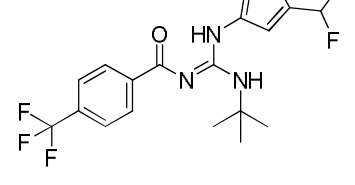
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-12		389,1	390	C	2,74
A-13		421,3	388	C	2,66
A-14		461,4	461,9	B	6,46
A-15		413,9	413,95, 415,94	A	8,62
A-16		401,8	401,87, 403,87	A	11,14
A-17		387,9	387,94, 389,90	A	8,95
A-18		507,8	508	C	2,75

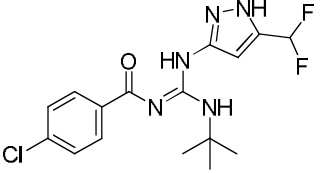
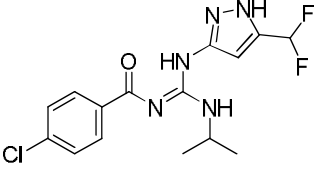
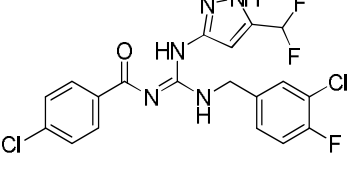
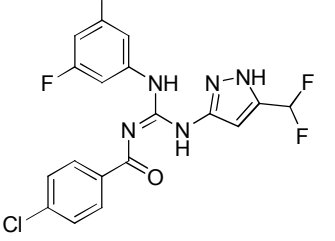
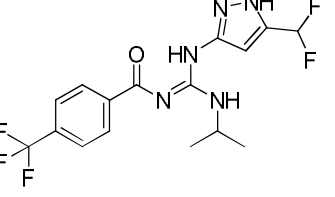
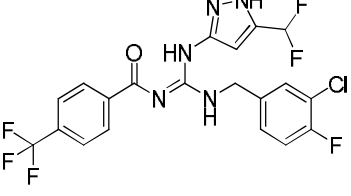
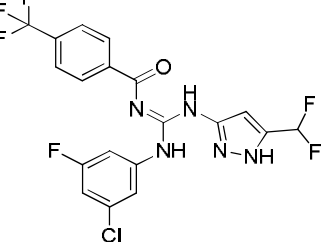
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-19		507,8	508	C	2,7
A-20		507,8	508	C	2,72
A-21		503,8	508	C	2,77
A-22		503,8	504	C	2,9
A-23		475,8	504	C	2,8
A-24		475,8	476	C	2,61

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-25		475,8	476	C	2,57
A-26		475,8	476	C	2,59
A-27		475,8	476	C	2,63
A-28		471,8	472	C	2,76
A-29		471,8	472	C	2,67
A-30		474,2	474	C	2,53
A-31		474,2	474	C	2,51

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-32		474,2	474	C	2,53
A-33		474,2	474	C	2,57
A-34		470,3	470	C	2,7
A-35		470,3	470	C	2,62
A-36		470,3	470	C	2,59
A-37		344,8	344,9	B	6,49
A-38		381,9	381,93, 383,89	A	12,59

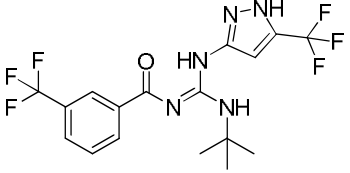
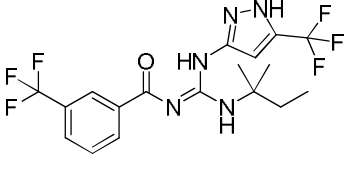
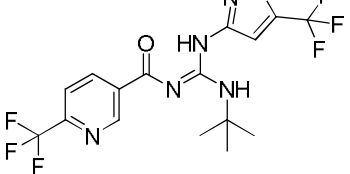
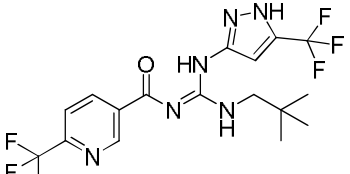
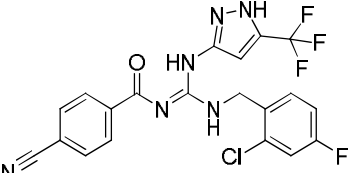
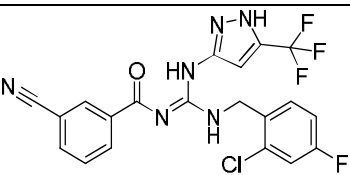
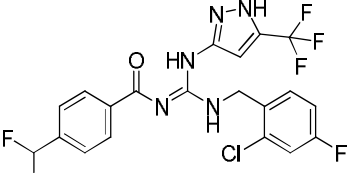
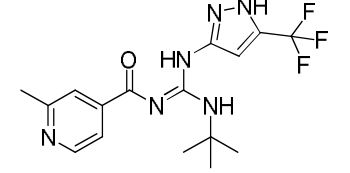
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-39		477,3	477,8	B	6,53
A-40		405,78	406	B	7,04
A-41		429,4	ND	B	6,18
A-42		401,8	338,00, 401,91, 423,85	B	5,46
A-43		403,4	340,02, 403,93, 425,87	B	5,73
A-44		403,4	403,93, 425,87	B	7,58
A-45		407,8	407,79	B	7
A-46		471,8	471,84, 493,78	B	6,82

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-47		471,8	471,78, 493,72	B	6,82
A-48		507,8	507,82	B	7,07
A-49		447,4	447,94	B	6,29
A-50		447,4	447,94	B	6,8
A-51		435,4	372,01, 435,92, 457,86	B	6,02
A-52		443,76	443,76, 445,79	A	12,35
A-53		403,35	403,91	A	11,28

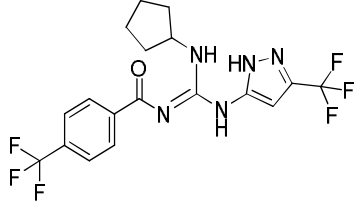
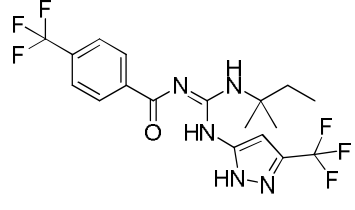
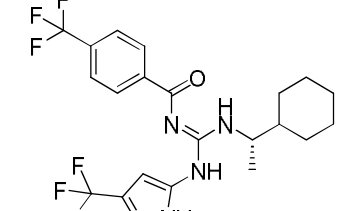
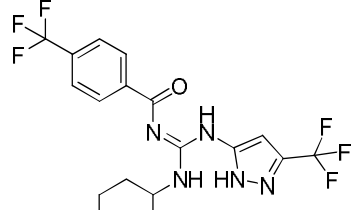
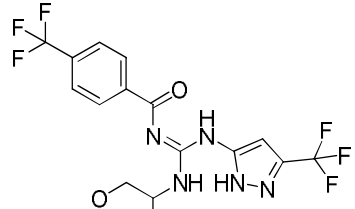
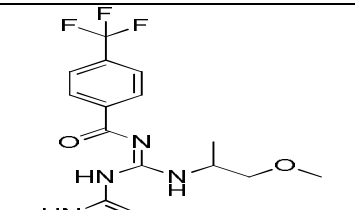
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-54		369,8	369,99, 372,01	A	10,43
A-55		355,77	355,98, 357,97	A	6,91
A-56		456,25	455,89, 457,86	A	9,93
A-57		442,22	441,93, 443,89	A	12,68
A-58		389,32	389,99	A	7,91
A-59		489,8	489,87, 491,88	A	10,9
A-60		475,77	475,89, 477,85	A	12,67

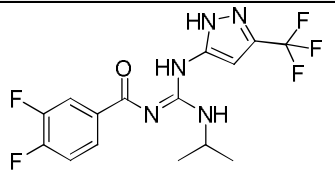
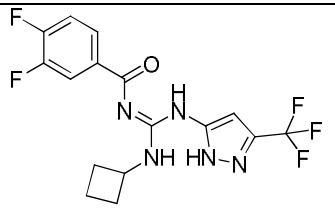
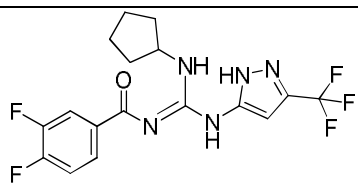
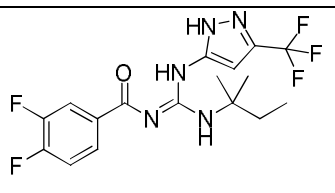
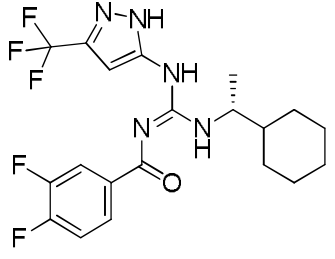
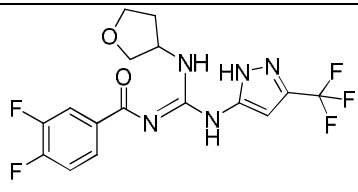
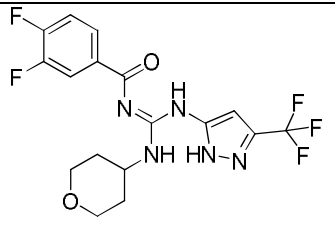
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-61		457,78	457,93, 459,95	A	10,45
A-62		371,33	372,04	A	10,76
A-63		357,31	358,03	A	7,26
A-64		403,35	403,9	A	10,6
A-65		387,79	387,83, 389,83	A	11,92
A-66		417,38	417,97	A	8,52
A-67		415,36	415,91	A	8,05
A-68		417,38	ND	ND	ND

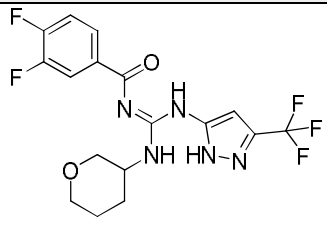
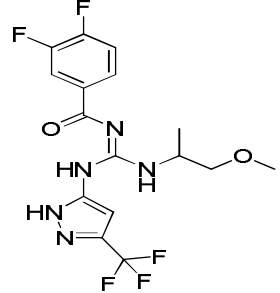
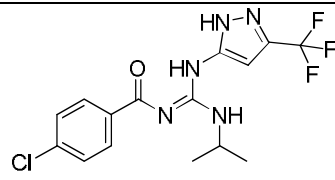
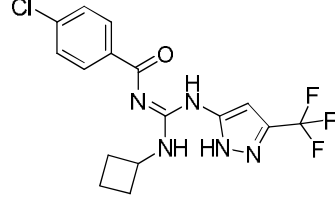
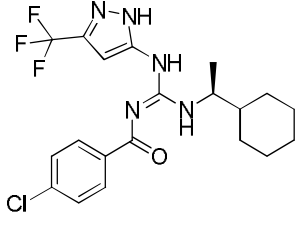
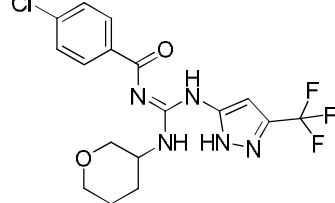
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-69		383,82	383,92, 385,88	A	7,93
A-70		392,38	392,92	A	9,37
A-71		378,35	378,87	A	10,79
A-72		392,38	392,93	A	9,46
A-73		378,35	378,9	A	10,75
A-74		417,38	417,97	A	11,08
A-75		433,35	433,91	A	9,79
A-76		435,37	435,92	A	10,42

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-77		421,34	421,94	A	12,15
A-78		435,37	435,97	A	12,58
A-79		422,33	422,89	A	11,57
A-80		436,35	436,9	A	11,19
A-81		464,8	464,88, 466,84	A	10,9
A-82		464,8	464,88, 466,84	A	10,87
A-83		489,8	489,86, 491,82	A	10,58
A-84		368,36	369,03	A	5,9

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-85		382,38	383,03	A	6,12
A-86		454,81	454,87, 456,85	A	6,54
A-87		443,41	443,94	A	9,11
A-88		385,36	385,97	A	8,42
A-89		503,84	504	C	2,8
A-90		407,32	508	C	2,12
A-91		419,33	420	C	2,28

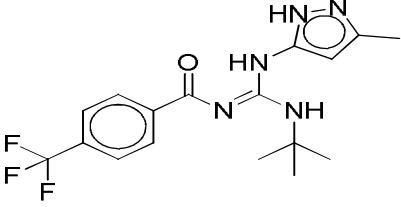
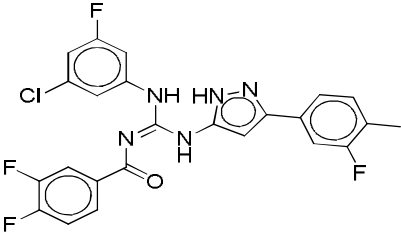
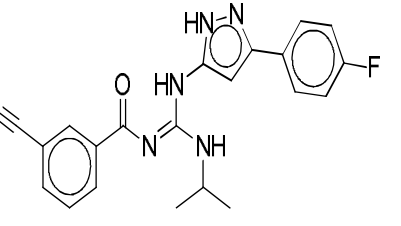
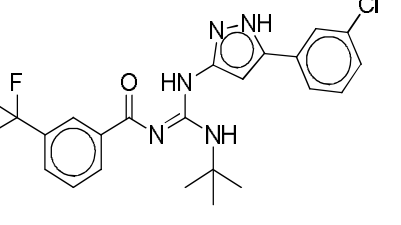
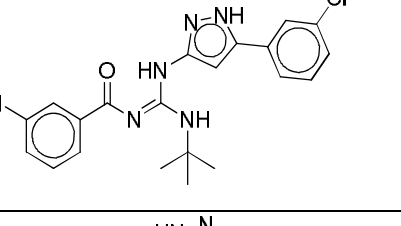
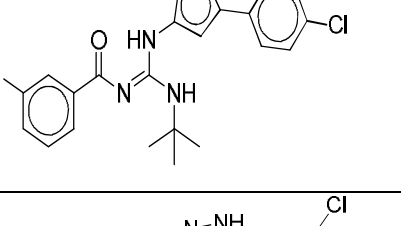
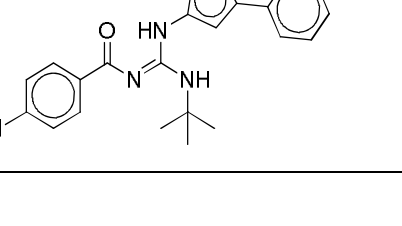
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-92		433,36	434	C	2,28
A-93		435,38	436	C	2,82
A-94		475,44	476	C	2,63
A-95		449,36	450	C	2,09
A-96		449,36	450	C	2,17
A-97		437,35	438	C	2,13

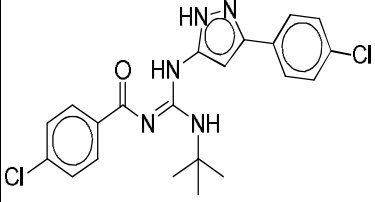
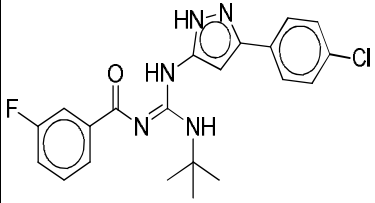
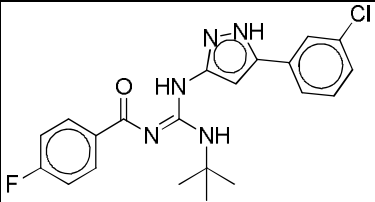
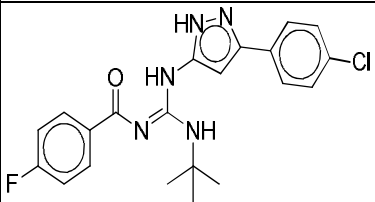
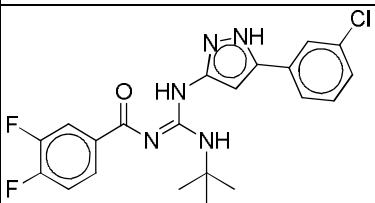
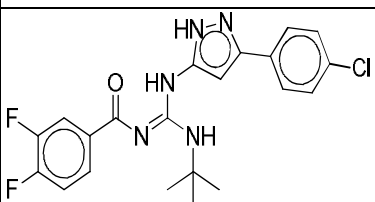
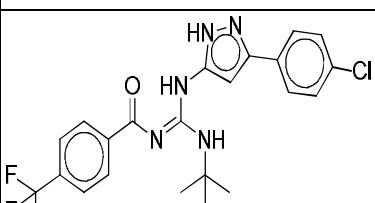
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-98		375,3	376	C	1,94
A-99		387,32	388	C	2,03
A-100		401,34	402	C	2,11
A-101		403,36	404	C	2,67
A-102		443,42	444	C	2,51
A-103		403,31	404	C	1,92
A-104		417,34	418	C	1,92

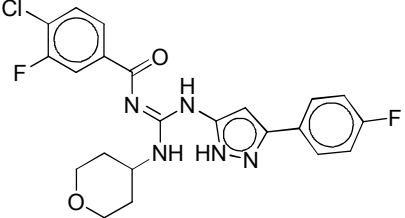
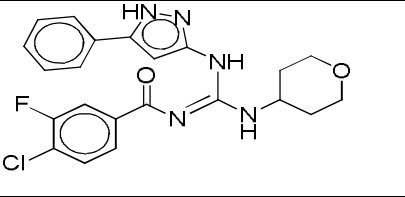
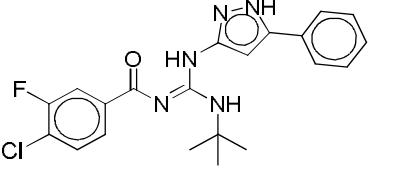
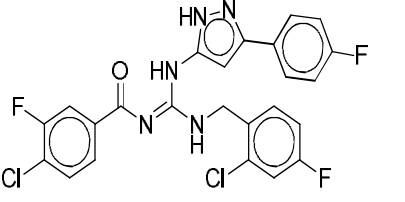
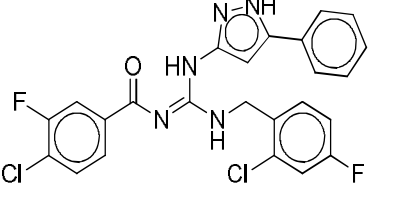
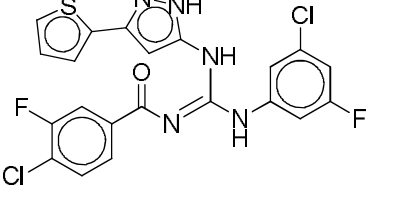
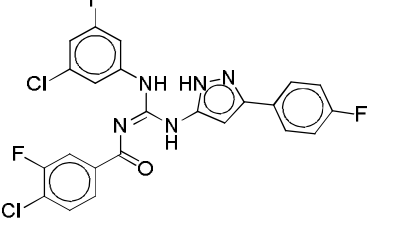
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-105		417,34	418	C	1,99
A-106		405,33	406	C	1,95
A-107		373,77	374	C	1,9
A-108		385,78	386	C	1,98
A-109		441,89	442	C	2,43
A-110		415,81	416	C	1,93

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-111		403,79	404	C	1,91
A-112		449,84	450	C	1,99
A-113		391,76	392	C	2,13
A-114		403,77	404	C	2,23
A-115		417,8	418,40	C	2,31
A-116		419,81	420	C	2,89
A-117		459,88	460	C	2,7

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-118		433,8	434	C	2,1
A-119		433,8	434	C	2,19
A-120		421,79	422	C	2,24
A-121		467,83	468	C	2,17
A-122		399,81	400	C	2,09
A-123		401,82	402	C	2,67
A-124		415,81	416	C	1,9

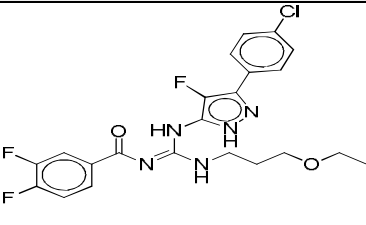
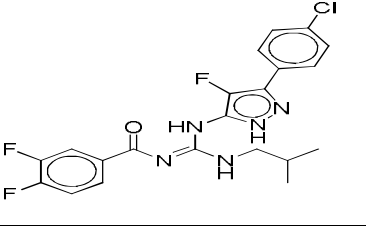
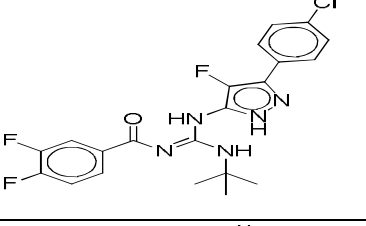
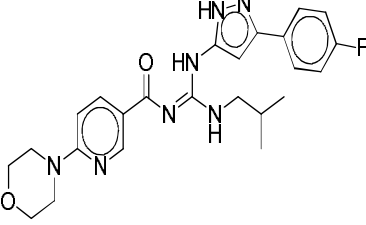
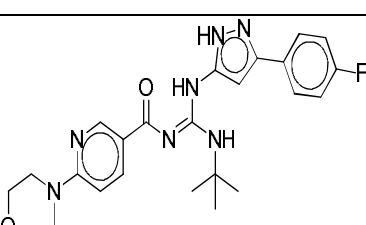
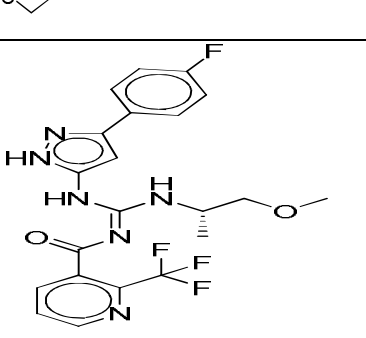
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-125		367,37	390 (M+Na)	E	5,84
A-126		501,86	502	D	3,26
A-127		390,41	391	E	4,9
A-128		463,88	464	ND	ND
A-129		430,33	431	D	2,71
A-130		430,33	431	D	2,69
A-131		430,33	431	D	2,6

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-132		430,33	431	D	2,57
A-133		413,88	414	D	2,49
A-134		413,88	414	D	2,37
A-135		413,88	414	D	2,36
A-136		431,87	432	D	2,75
A-137		431,87	432	D	2,72
A-138		463,88	464	D	2,83

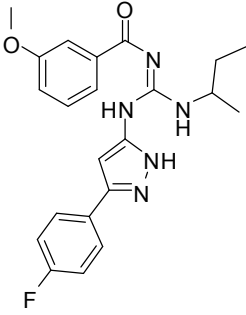
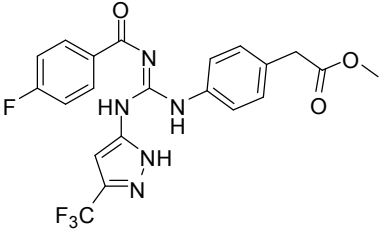
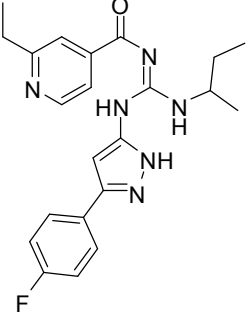
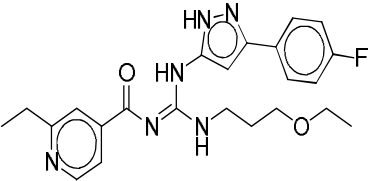
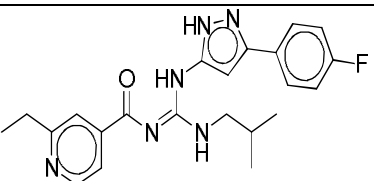
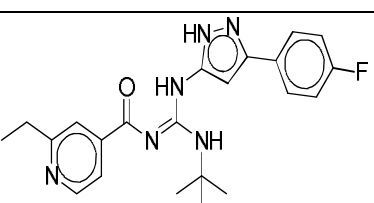
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-139		459,88	460	D	2,21
A-140		441,89	442	D	2,16
A-141		413,88	414	D	2,77
A-142		518,32	518	D	2,83
A-143		500,33	500	D	2,79
A-144		492,33	492	D	3,28
A-145		504,29	504	D	3,31

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-146		450,27	450	D	3,11
A-147		464,3	464	D	3,24
A-148		516,33	516	D	3,28
A-149		520,75	522	D	3,42
A-150		500,33	500	D	3,38
A-151		501,86	502	D	3,22
A-152		431,87	432	D	2,8

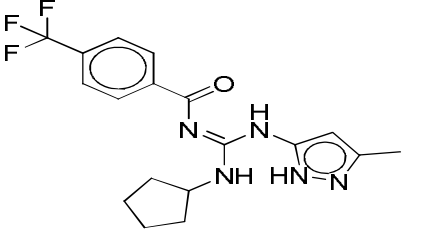
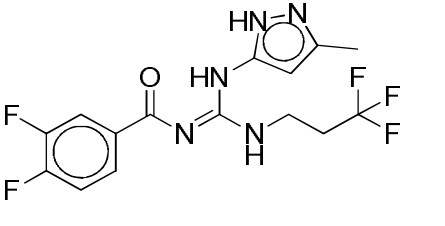
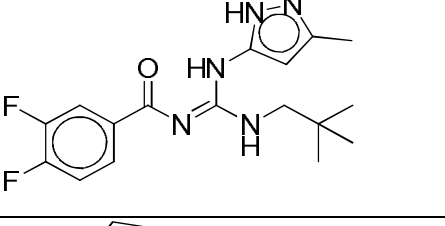
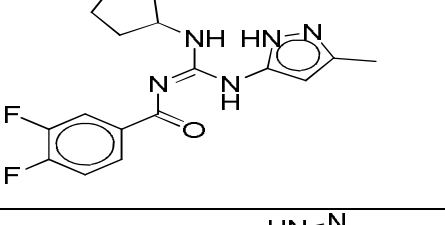
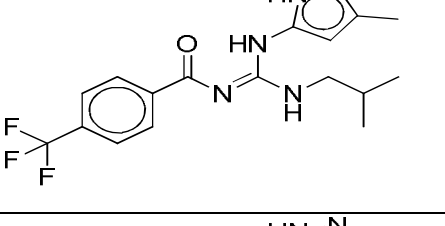
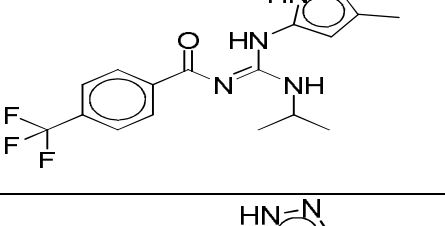
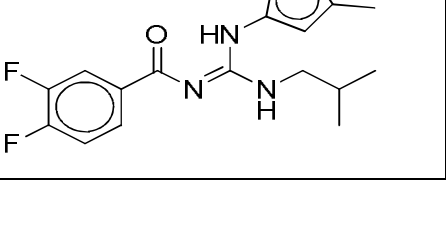
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-153		429,44	430	D	2,68
A-154		519,85	520	D	3,24
A-155		381,4	382,13, 404,13	B	5,169
A-156		395,41	396,04, 418,00	E	4,077
A-157		409,46	410,07, 432,04	E	5,088
A-158		439,46	440,09	B	4,777
A-159		427,45	428,13, 450,10	B	5,66

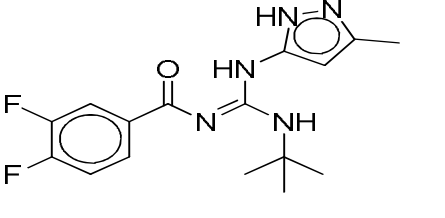
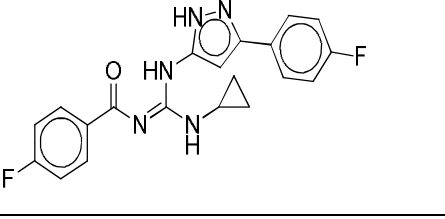
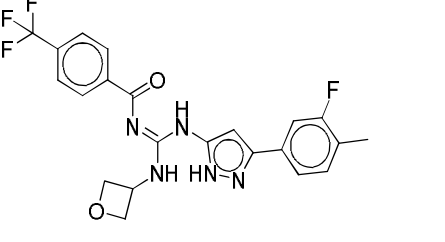
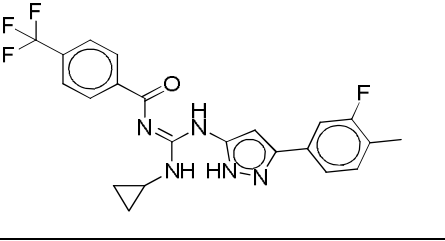
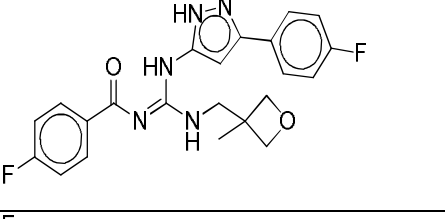
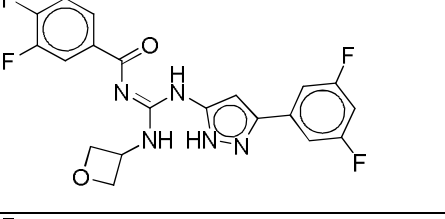
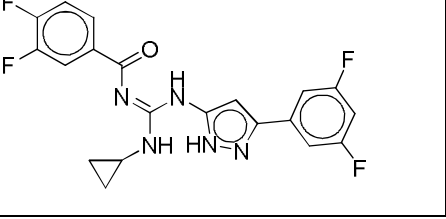
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-160		479,88	434,05, 436,06	B	6,57
A-161		449,86	ND	ND	ND
A-162		449,86	450,10, 472,06	B	7,88
A-163		465,52	466,15, 488,05	B	4,89
A-164		465,52	466,15, 488,11	B	4,66
A-165		464,42	ND	ND	ND

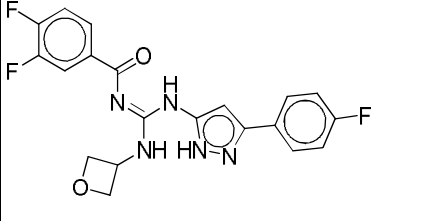
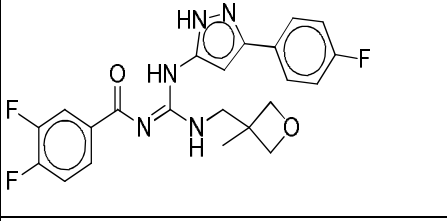
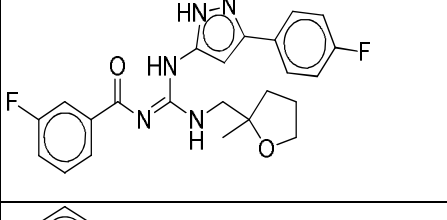
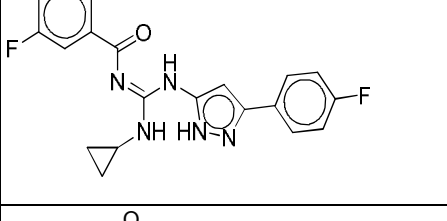
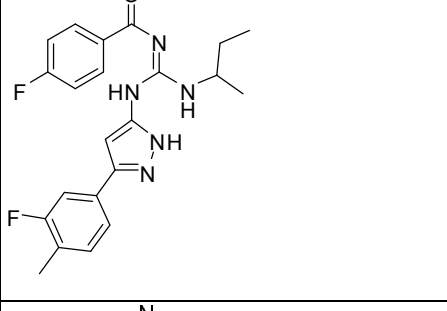
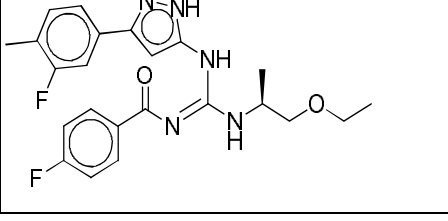
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-166		448,42	ND	ND	ND
A-167		448,42	ND	ND	ND
A-168		498,34	ND	ND	ND
A-169		425,91	ND	ND	ND
A-170		425,91	ND	ND	ND
A-171		409,46	410,14	B	5,13

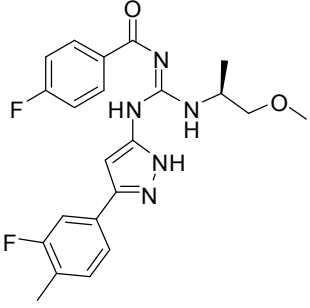
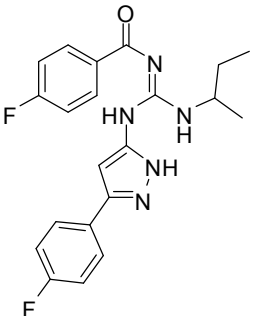
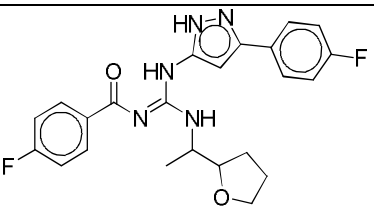
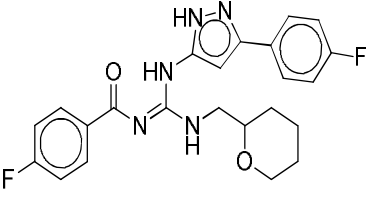
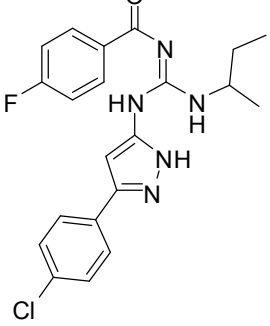
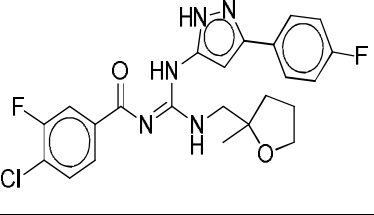
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-172		409,46	ND	ND	ND
A-173		463,39	464,07, 486,03	B	5,33
A-174		408,47	409,16	B	4,68
A-175		438,5	ND	ND	ND
A-176		408,47	409,16	B	4,7
A-177		408,47	409,16, 431,12	B	4,76

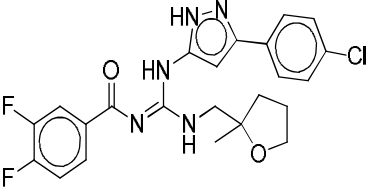
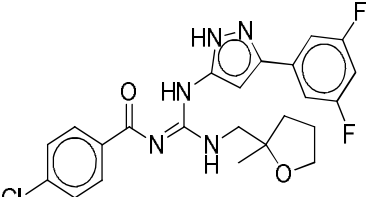
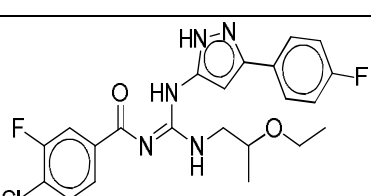
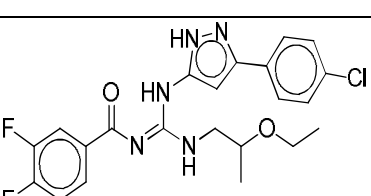
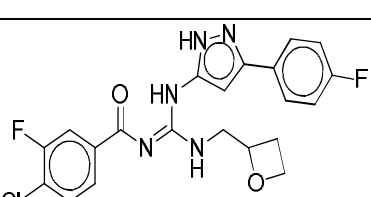
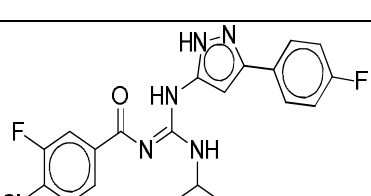
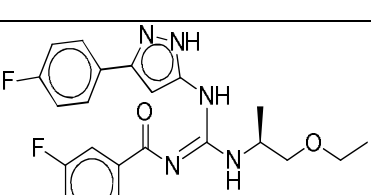
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-178		351,81	ND	ND	ND
A-179		391,75	ND	ND	ND
A-180		381,83	ND	ND	ND
A-181		351,81	ND	ND	ND
A-182		410,44	411,11, 433,14	B	4,95
A-183		407,31	ND	ND	ND
A-184		397,39	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-185		379,38	ND	ND	ND
A-186		375,3	ND	ND	ND
A-187		349,38	ND	ND	ND
A-188		347,36	ND	ND	ND
A-189		367,37	ND	ND	ND
A-190		353,34	ND	ND	ND
A-191		335,35	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-192		335,35	ND	ND	ND
A-193		381,38	ND	ND	ND
A-194		461,41	ND	ND	ND
A-195		445,41	ND	ND	ND
A-196		425,43	ND	ND	ND
A-197		433,36	ND	ND	ND
A-198		417,36	ND	ND	ND

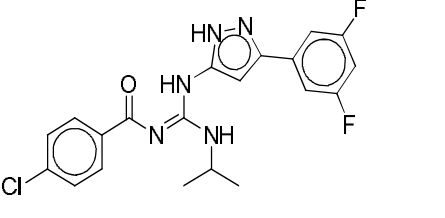
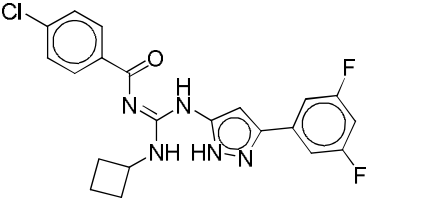
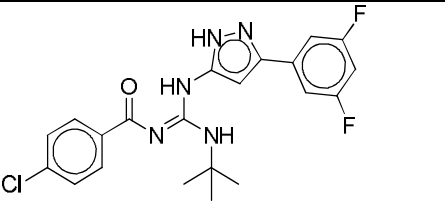
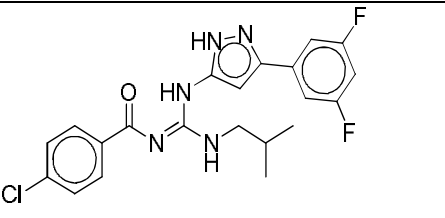
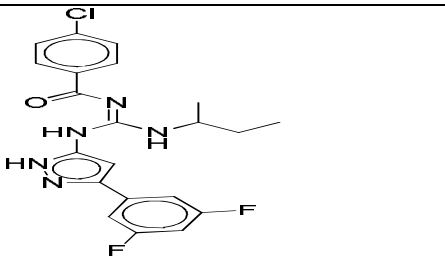
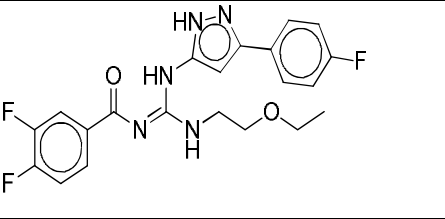
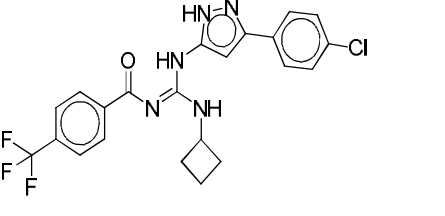
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-199		415,37	ND	ND	ND
A-200		443,42	ND	ND	ND
A-201		439,46	ND	ND	ND
A-202		381,38	ND	ND	ND
A-203		411,45	ND	ND	ND
A-204		441,47	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-205		427,45	ND	ND	ND
A-206		397,42	420,08	B	5,09
A-207		439,46	ND	ND	ND
A-208		439,46	ND	ND	ND
A-209		413,88	414,03, 436,06	B	5,3
A-210		473,9	ND	ND	ND

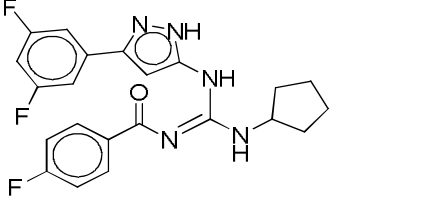
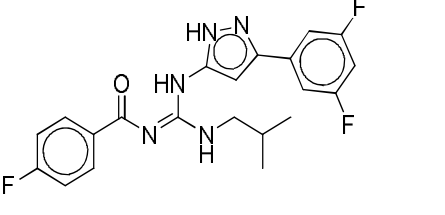
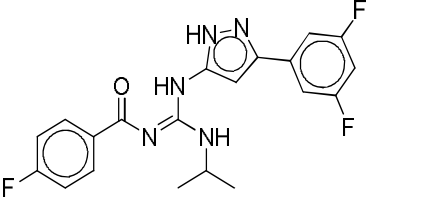
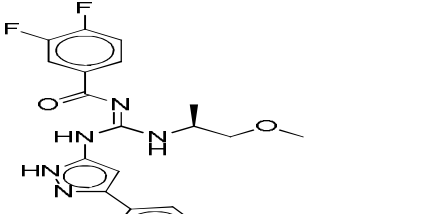
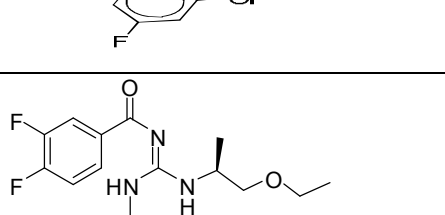
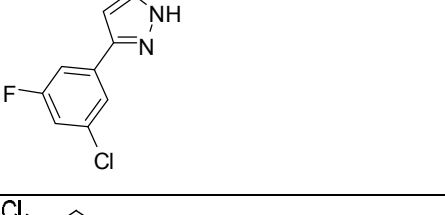
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-211		473,9	ND	ND	ND
A-212		473,9	ND	ND	ND
A-213		461,89	462,05	B	5,61
A-214		461,89	462,05	B	5,56
A-215		445,85	ND	ND	ND
A-216		417,84	418,00, 440,03	B	5,47
A-217		461,89	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-218		447,87	448,02	B	5,49
A-219		431,87	432,03, 454,00	B	5,75
A-220		431,87	432,03, 454,00	B	5,73
A-221		443,88	444,05, 466,02	B	5,79
A-222		429,85	430,02, 451,98	B	5,64
A-223		445,85	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-224		429,85	ND	ND	ND
A-225		431,87	432,03, 454,00	B	5,65
A-226		446,31	ND	ND	ND
A-227		461,89	ND	ND	ND
A-228		447,87	ND	ND	ND
A-229		443,88	ND	ND	ND

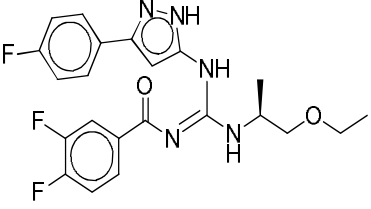
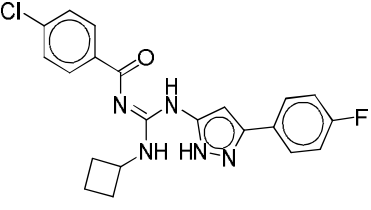
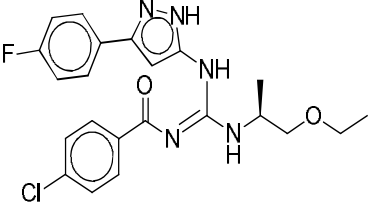
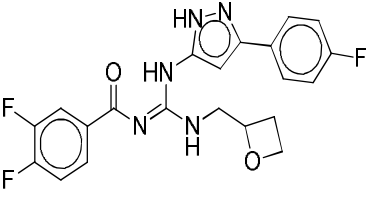
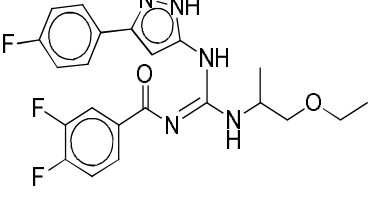
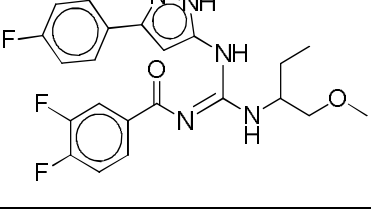
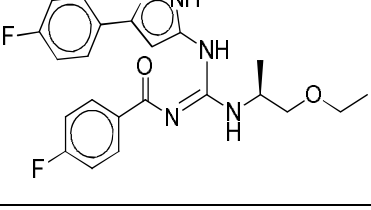
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-230		417,84	418,06, 440,03	B	5,27
A-231		429,85	430,02, 451,98	B	5,37
A-232		431,87	ND	ND	ND
A-233		431,87	432,03, 454,06	B	5,5
A-234		431,87	432,03, 454,06	B	5,44
A-235		431,41	432,10, 454,06	B	5,04
A-236		461,87	ND	ND	ND

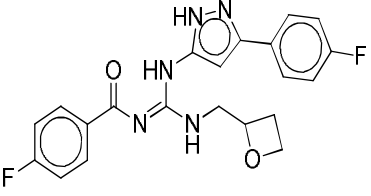
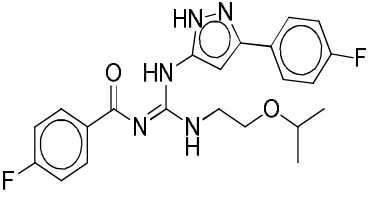
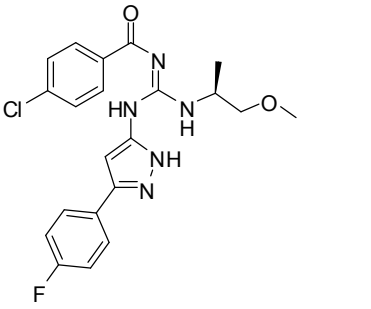
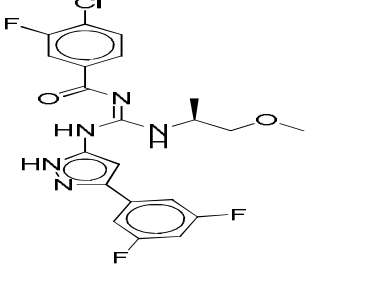
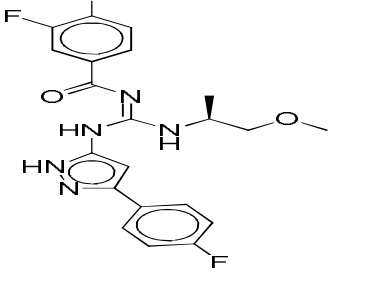
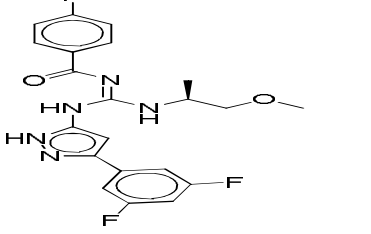
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-237		493,91	ND	ND	ND
A-238		479,88	ND	ND	ND
A-239		475,89	ND	ND	ND
A-240		463,88	464,00, 485,97	B	5,86
A-241		449,86	449,97, 472,00	B	5,63
A-242		445,44	446,07, 468,03	B	5,24

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-243		427,42	428,07, 450,03	B	5,31
A-244		415,41	416,05, 438,08	B	5,24
A-245		401,39	402,08, 424,11	B	4,99
A-246		465,86	466,02, 487,98	B	5,64
A-247		479,88	ND	ND	ND
A-248		425,89	ND	ND	ND

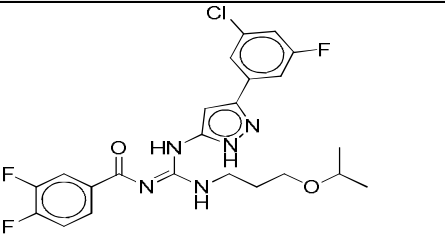
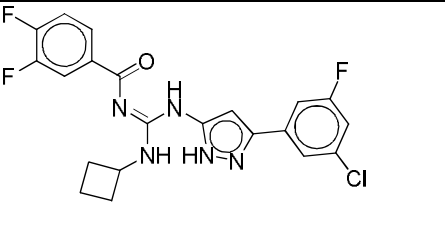
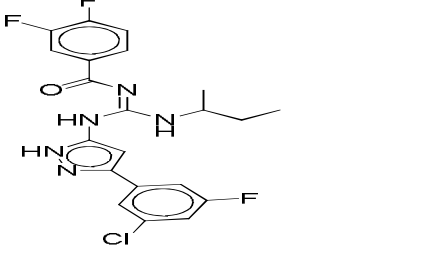
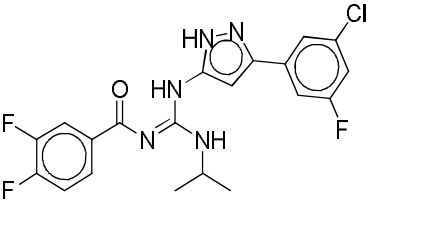
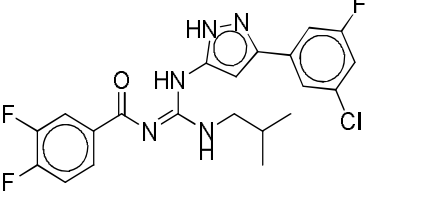
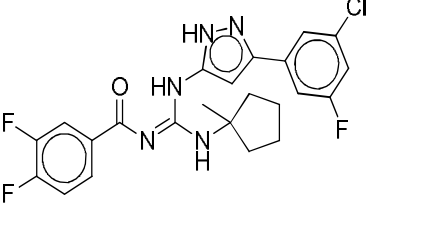
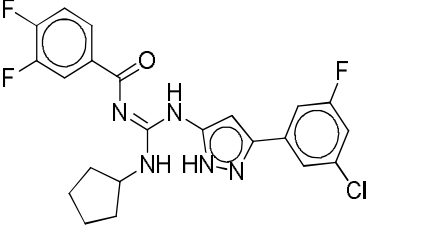
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-249		413,88	414,03, 436,06	B	5,4
A-250		399,85	400,06, 422,03	B	5,14
A-251		411,86	ND	ND	ND
A-252		443,9	ND	ND	ND
A-253		425,89	ND	ND	ND
A-254		413,88	414,10, 436,06	B	5,33
A-255		399,85	400,06, 422,03	B	5,08

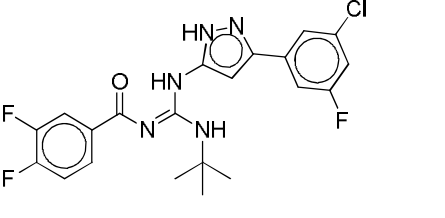
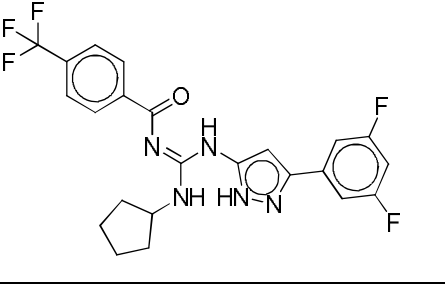
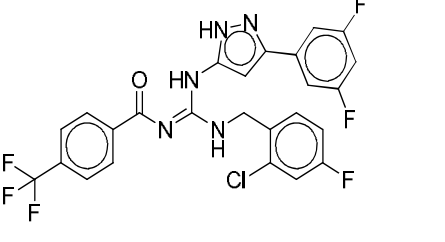
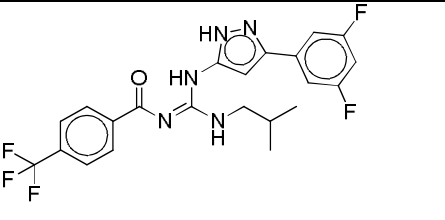
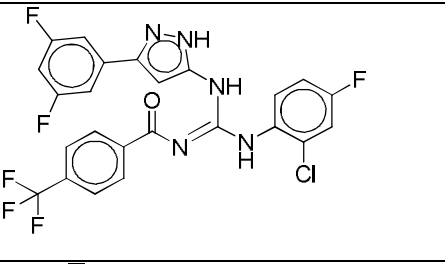
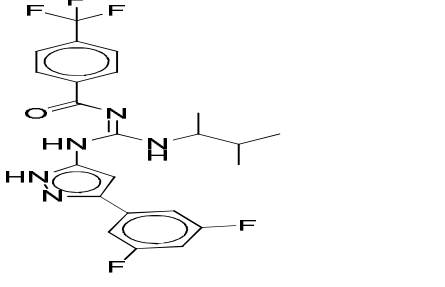
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-256		427,45	428,13, 450,10	B	5,18
A-257		397,42	398,12, 420,08	B	5,16
A-258		461,89	462,05, 484,02	B	5,66
A-259		413,4	414,03, 436,06	B	5,27
A-260		427,42	428,07, 451,07	B	5,44
A-261		415,41	416,05, 438,08	B	5,37
A-262		401,39	ND	ND	ND

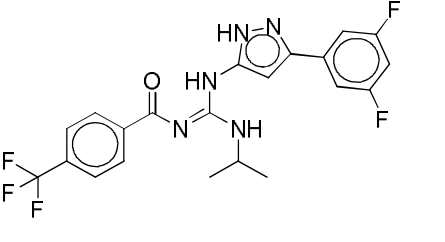
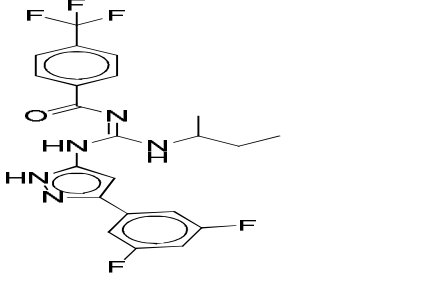
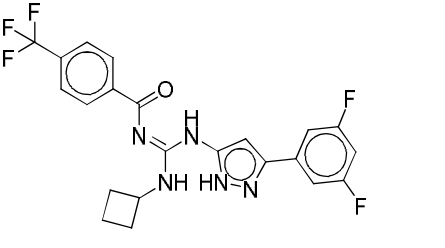
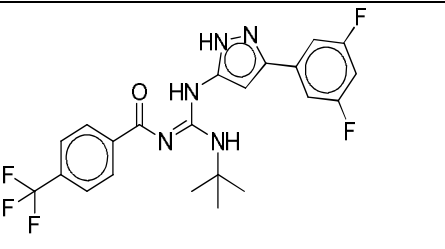
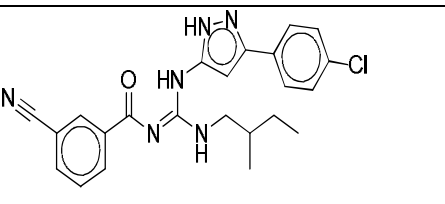
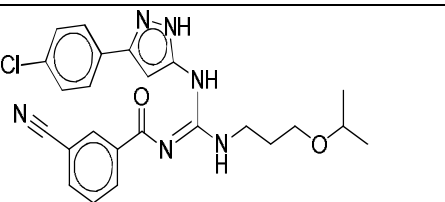
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-263		445,44	446,07, 468,03	B	5,39
A-264		411,86	412,09, 434,05	B	5,26
A-265		443,9	ND	ND	ND
A-266		429,4	ND	ND	ND
A-267		445,44	446,13	B	5,41
A-268		445,44	446,07	B	5,43
A-269		427,45	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-270		411,4	ND	ND	ND
A-271		427,45	ND	ND	ND
A-272		429,88	ND	ND	ND
A-273		465,86	ND	ND	ND
A-274		431,41	432,03, 454,06	B	5,15
A-275		431,41	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-276		429,88	ND	ND	ND
A-277		461,89	ND	ND	ND
A-278		443,9	ND	ND	ND
A-279		427,45	ND	ND	ND
A-280		427,45	ND	ND	ND
A-281		459,46	ND	ND	ND
A-282		495,45	496,04, 518,01	B	5,6

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-283		493,91	494,03	B	5,8
A-284		447,84	447,95, 469,98	B	5,77
A-285		449,86	449,97, 472,00	B	5,87
A-286		435,83	436,00, 457,96	B	5,59
A-287		449,86	449,97, 472,00	B	5,84
A-288		475,89	497,99	B	7,42
A-289		461,87	461,99	B	5,89

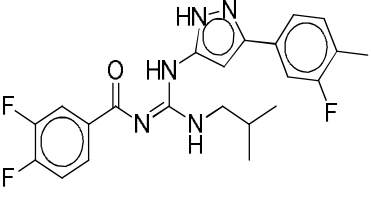
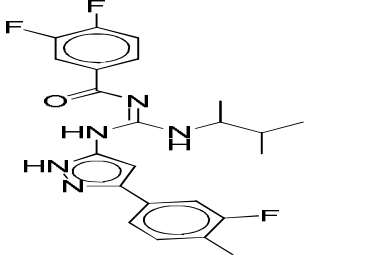
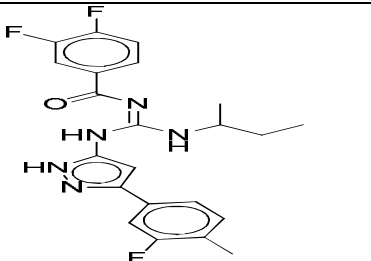
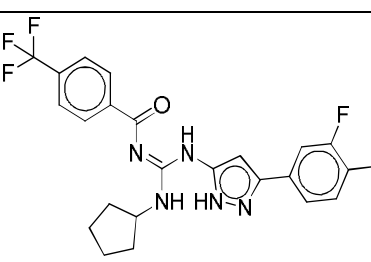
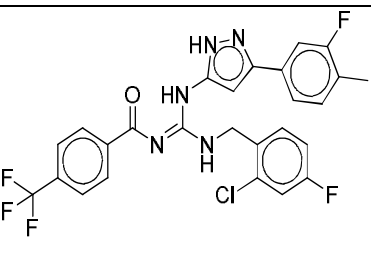
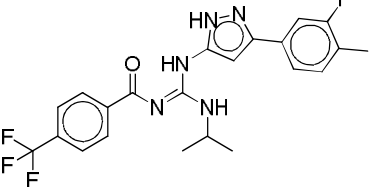
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-290		449,86	472	B	7,31
A-291		477,43	478,04, 499,94	B	5,88
A-292		551,87	551,94, 553,89	B	7,06
A-293		465,42	466,02, 487,92	B	5,83
A-294		537,84	ND	ND	ND
A-295		479,45	ND	ND	ND

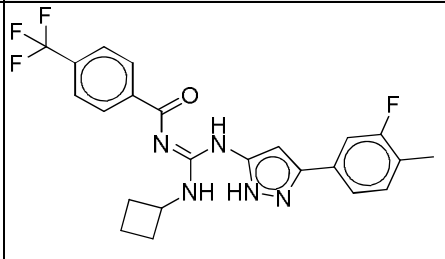
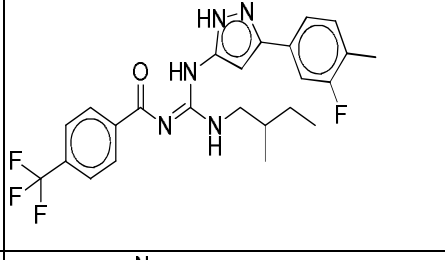
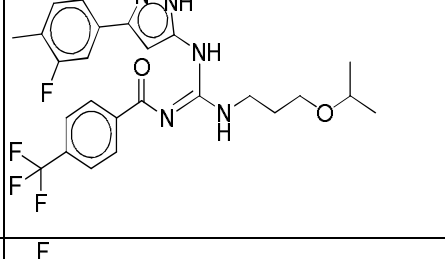
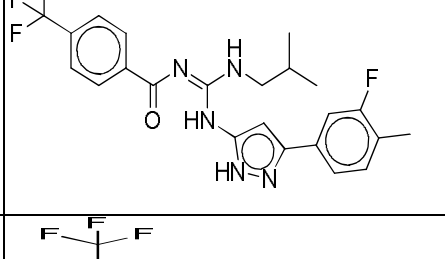
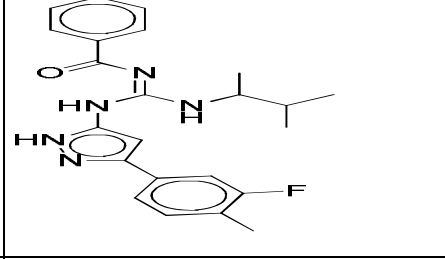
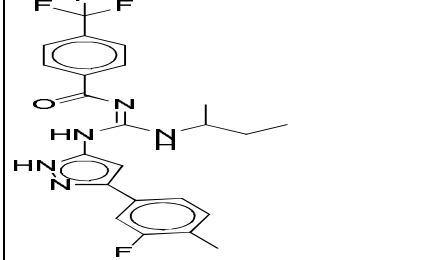
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-296		451,39	451,98, 473,95	B	5,6
A-297		465,42	466,02, 487,98	B	5,86
A-298		463,4	464,00, 485,90	B	5,75
A-299		465,42	465,95, 487,98	B	7,21
A-300		434,92	434,96	B	5,8
A-301		464,95	464,98	B	5,44

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-302		432,91	433,01, 454,97	B	5,55
A-303		420,89	420,99, 442,95	B	5,5
A-304		434,92	435,02, 456,99	B	5,83
A-305		406,87	406,95, 428,91	B	5,24
A-306		420,89	420,99, 442,95	B	5,53
A-307		418,88	418,97, 440,94	B	5,42
A-308		420,89	420,99, 442,95	B	6,85

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-309		434,44	434,96, 456,99	B	5,51
A-310		422,43	423,00, 444,96	B	5,46
A-311		436,46	436,96, 459,00	B	5,61
A-312		408,4	ND	ND	ND
A-313		422,43	423,00, 444,96	B	6,51
A-314		420,41	420,99, 442,95	B	5,37
A-315		422,43	ND	ND	ND

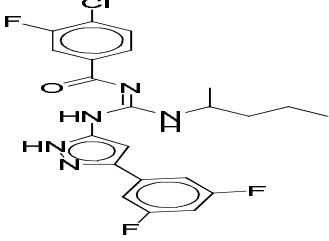
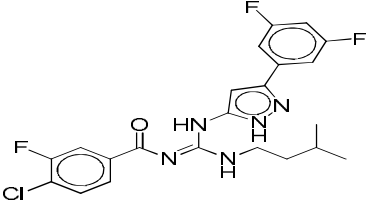
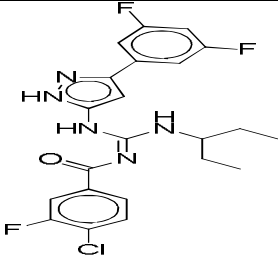
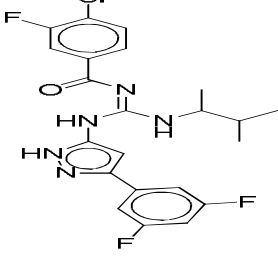
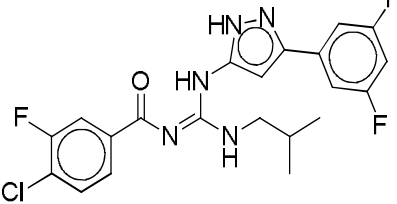
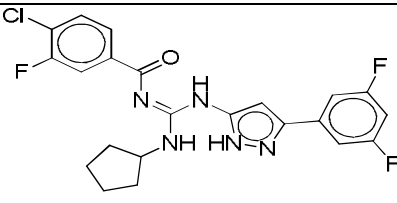
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-316		441,45	ND	ND	ND
A-317		515,89	ND	ND	ND
A-318		501,86	ND	ND	ND
A-319		415,41	ND	B	5,42
A-320		427,42	ND	ND	ND
A-321		443,46	ND	ND	ND
A-322		473,49	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-323		429,44	ND	B	5,65
A-324		443,46	ND	ND	ND
A-325		429,44	ND	ND	ND
A-326		473,47	ND	ND	ND
A-327		547,91	ND	ND	ND
A-328		447,43	ND	ND	ND

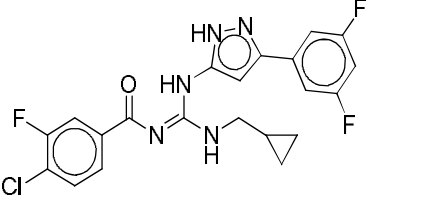
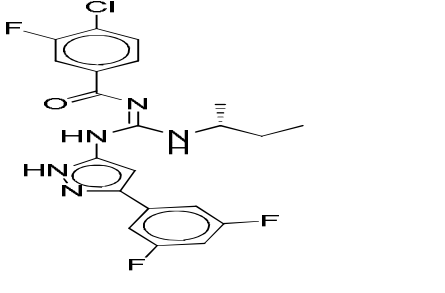
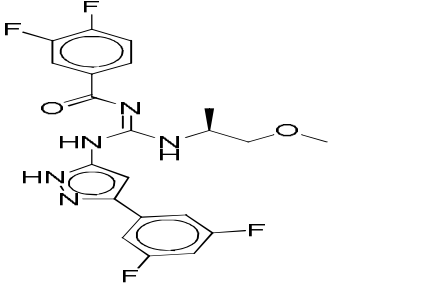
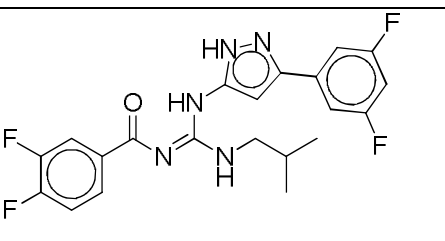
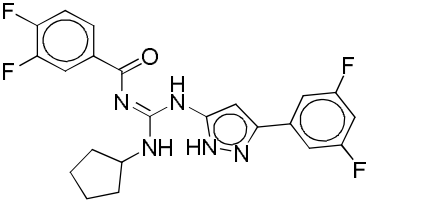
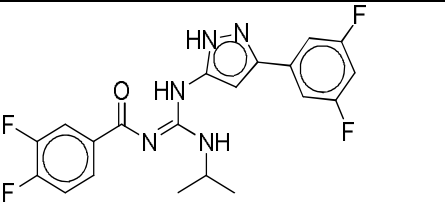
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-329		459,44	ND	ND	ND
A-330		475,48	ND	ND	ND
A-331		505,51	ND	ND	ND
A-332		461,46	ND	ND	ND
A-333		475,48	ND	ND	ND
A-334		461,46	ND	ND	ND

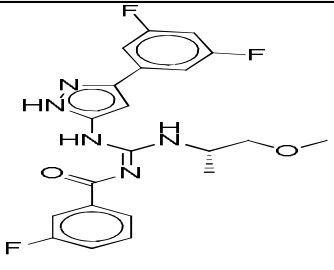
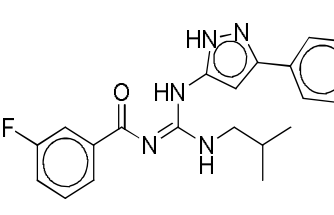
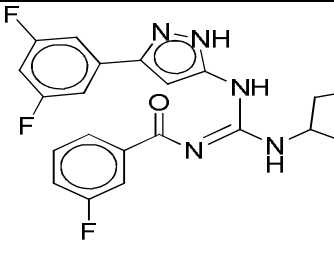
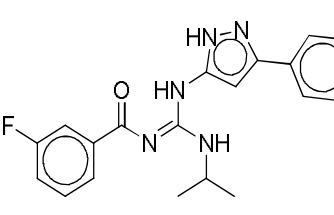
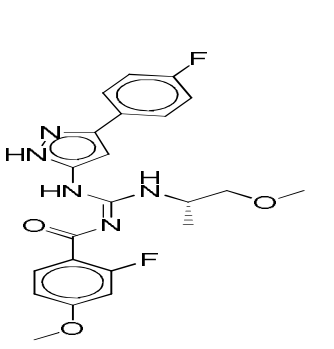
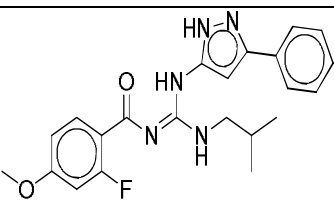
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-335		513,89	513,91, 535,88	B	7,64
A-336		499,86	ND	ND	ND
A-337		482,82	ND	ND	ND
A-338		497,83	497,86, 519,83	B	6,47
A-339		411,38	433,98	B	6,47
A-340		427,44	428,00, 450,10	B	7,67
A-341		394,45	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-342		437,47	ND	ND	ND
A-343		458,82	ND	ND	ND
A-344		493,91	ND	ND	ND
A-345		516,9	ND	ND	ND
A-346		463,88	463,94	B	6,29
A-347		447,84	447,95, 469,92	B	5,9

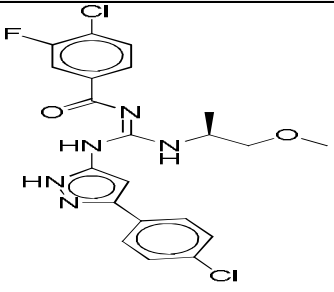
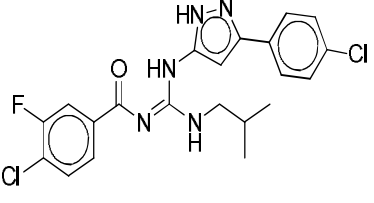
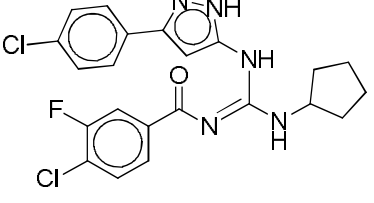
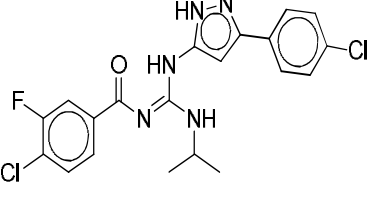
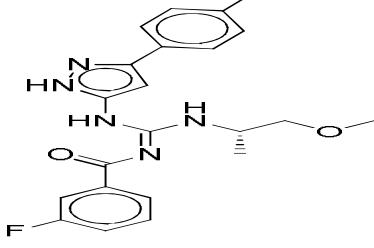
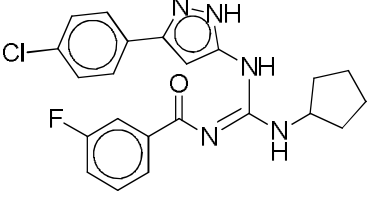
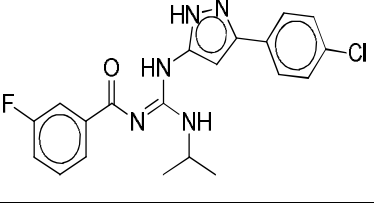
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-348		463,88	ND	ND	ND
A-349		463,88	ND	ND	ND
A-350		463,88	ND	ND	ND
A-351		463,88	464,00, 485,97	B	6,33
A-352		449,86	449,90, 471,87	B	5,98
A-353		461,87	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-354		449,86	ND	ND	ND
A-355		475,89	ND	ND	ND
A-356		449,86	449,90, 471,93	B	6,03
A-357		503,83	ND	ND	ND
A-358		447,84	ND	ND	ND
A-359		435,83	ND	ND	ND
A-360		449,86	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-361		447,84	ND	ND	ND
A-362		449,86	449,90, 471,87	B	5,83
A-363		449,4	449,90, 471,87	B	5,2
A-364		433,4	433,92, 455,88	B	5,39
A-365		445,41	445,87, 467,87	B	5,45
A-366		419,38	419,88, 441,91	B	5,14

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-367		431,41	ND	ND	ND
A-368		415,41	ND	ND	ND
A-369		427,42	427,94, 449,90	B	5,2
A-370		401,39	401,95, 423,98	B	4,84
A-371		443,45	ND	ND	ND
A-372		427,45	ND	ND	ND

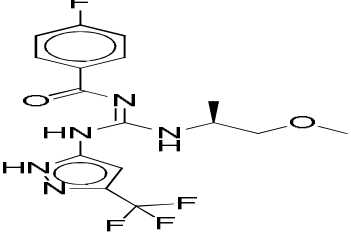
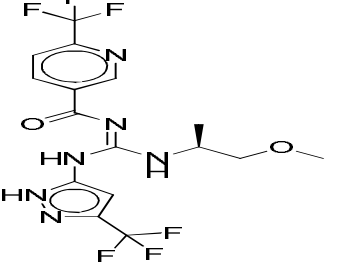
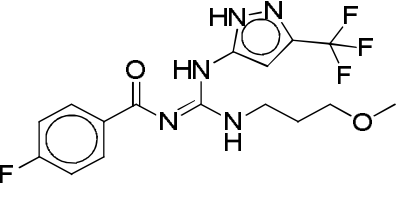
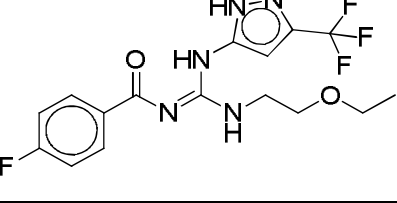
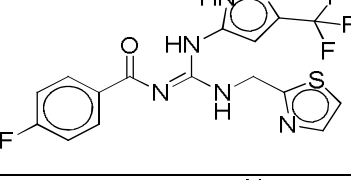
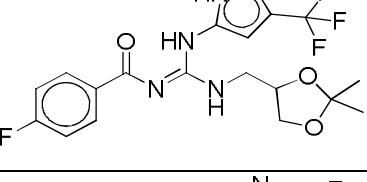
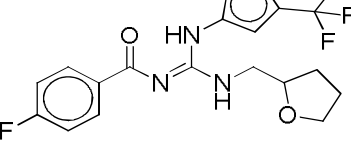
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-373		427,45	ND	ND	ND
A-374		413,42	ND	ND	ND
A-375		458,51	457,9	B	5,13
A-376		447,87	447,95	B	5,4
A-377		431,87	431,9	B	5,62
A-378		443,88	443,92	B	5,68
A-379		417,84	417,87	B	5,37

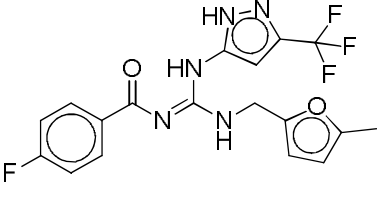
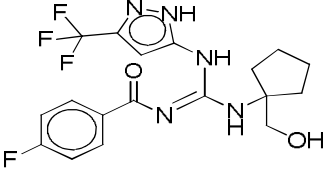
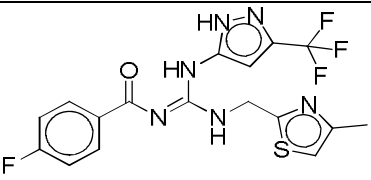
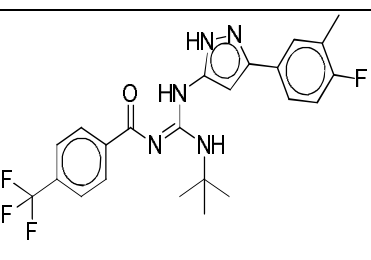
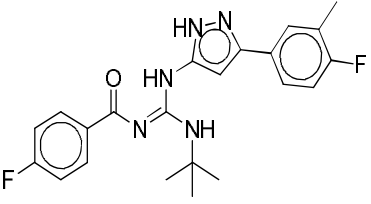
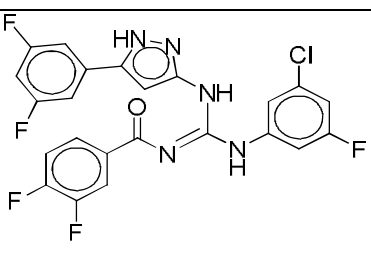
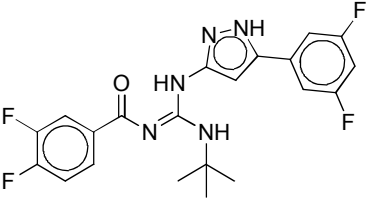
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-380		464,32	463,87, 465,82	B	5,79
A-381		448,32	447,89, 449,84	B	5,99
A-382		460,33	459,85, 461,86	B	6,05
A-383		434,29	433,85, 435,87	B	5,74
A-384		429,88	ND	ND	ND
A-385		425,89	425,93, 427,87	B	5,45
A-386		399,85	399,93, 401,88	B	5,04

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-387		427,45	ND	ND	ND
A-388		409,43	ND	ND	ND
A-389		413,42	ND	ND	ND
A-390		383,39	ND	ND	ND
A-391		399,39	ND	ND	ND
A-392		475,49	ND	ND	ND
A-393		459,49	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-394		473,5	ND	ND	ND
A-395		457,5	ND	ND	ND
A-396		497,44	497,86	B	6,71
A-397		481,45	ND	ND	ND
A-398		461,46	461,92	B	5,39
A-399		445,46	445,94	B	5,55
A-400		477,92	ND	ND	ND

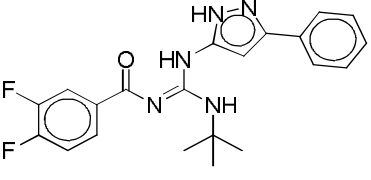
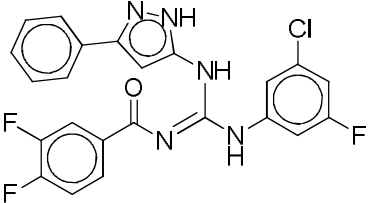
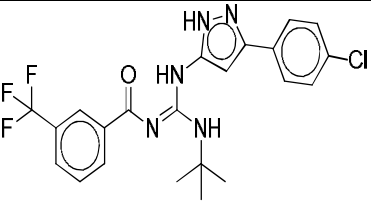
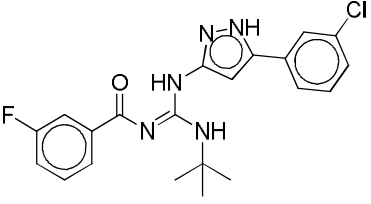
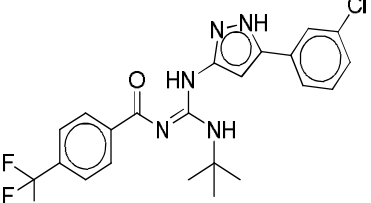
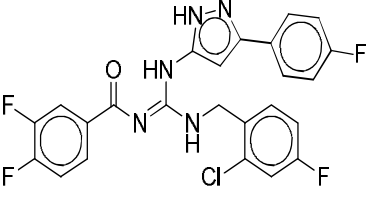
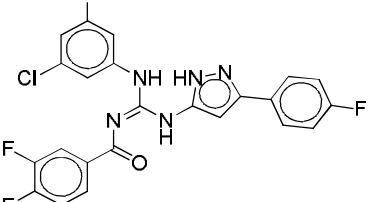
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-401		461,92	ND	ND	ND
A-402		423,48	ND	ND	ND
A-403		433,4	455,95	B	7,43
A-404		387,33	ND	ND	ND
A-405		413,42	ND	ND	ND
A-406		399,34	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-407		387,33	ND	ND	ND
A-408		438,33	ND	ND	ND
A-409		387,33	ND	ND	ND
A-410		387,33	ND	ND	ND
A-411		412,36	ND	ND	ND
A-412		429,37	ND	ND	ND
A-413		399,34	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-414		409,34	431,9	B	8,27
A-415		413,37	ND	ND	ND
A-416		426,39	ND	ND	ND
A-417		461,46	ND	ND	ND
A-418		411,45	412,03, 434,01	A	9,71
A-419		505,83	505,94, 527,93	B	7,9
A-420		433,4	456,06	B	7,02

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-421		509,45	510,16	B	6,07
A-422		537,84	538,01, 540,02	B	8,12
A-423		465,42	466,07, 488,05	B	7,2
A-424		485,38	486,5	D	2,5
A-425		417,38	418,5	D	2,05
A-426		443,46	444,4	D	2,77
A-427		411,45	412,3	D	2,64

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-428		483,87	484,3	D	3,22
A-429		457,52	ND	E	7,09
A-430		457,52	ND	E	7,2
A-431		425,47	426,1	D	2,82
A-432		457,49	458,5	D	2,94
A-433		429,44	430,3	D	2,73
A-434		461,46	462,1	D	2,85

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-435		397,42	398,2	D	2,58
A-436		469,85	490,2	D	3,13
A-437		463,88	464	D	3,04
A-438		413,88	414	D	2,64
A-439		463,88	464	D	3,01
A-440		501,86	502	D	2,73
A-441		487,84	488	D	3,25

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-442		504,29	504	D	3,42
A-443		533,88	534	D	2,85
A-444		550,34	550,5	D	3,02
A-445		550,34	550,5	D	3
A-446		536,31	536	D	3,53
A-447		536,31	536	D	3,5

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-448		447,43	448	D	2,77
A-449		533,88	534	D	2,79
A-450		519,85	520,5	D	3,22
A-451		413,88	414	D	2,58
A-452		500,33	500	D	2,62
A-453		413,88	414,5	D	2,45
A-454		500,33	500	D	2,55

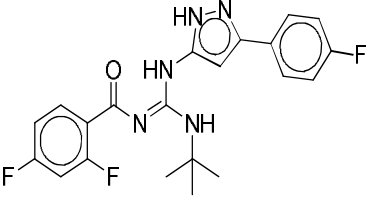
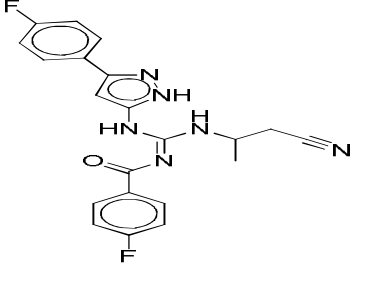
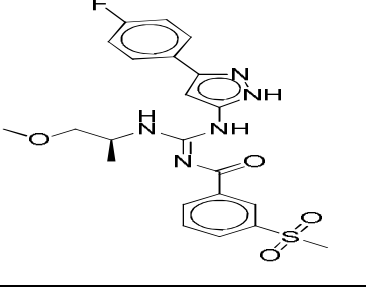
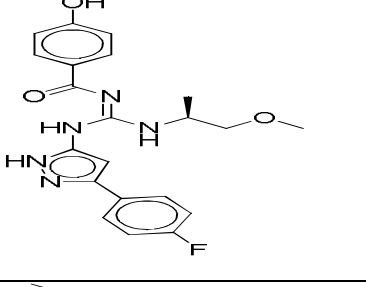
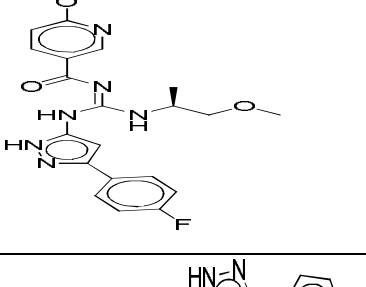
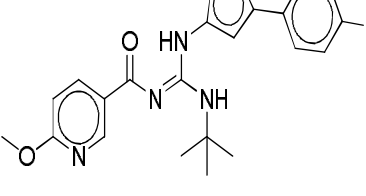
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-455		486,3	486,5	D	3,06
A-456		397,42	389	D	2,37
A-457		483,87	484,5	D	2,48
A-458		469,85	470,5	D	2,97
A-459		397,42	ND	D	2,24
A-460		483,87	484	D	2,36
A-461		469,85	470,5	D	2,87

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-462		471,91	472,5	D	2,21
A-463		476,33	476	D	2,33
A-464		476,33	476	D	2,31
A-465		475,44	476	D	2,11
A-466		457,45	458,5	D	2,08
A-467		443,9	444,5	D	2,68
A-468		448,32	448	D	2,91

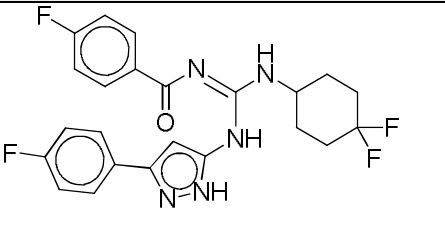
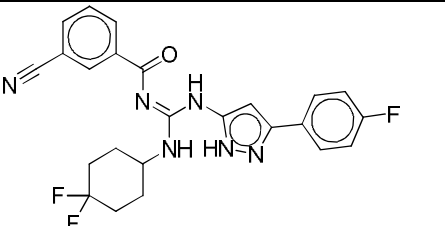
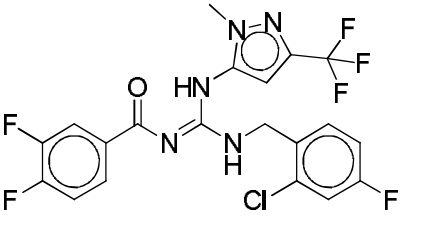
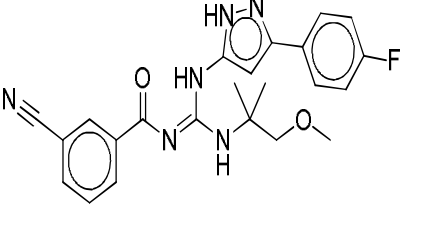
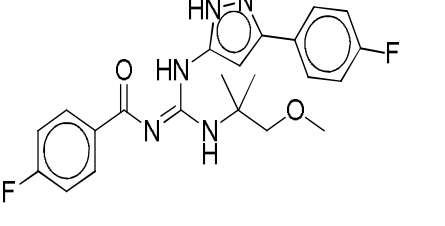
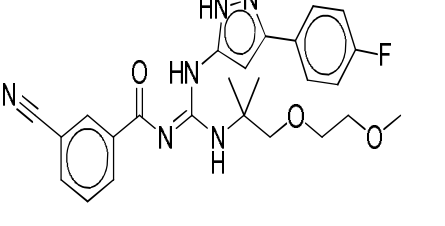
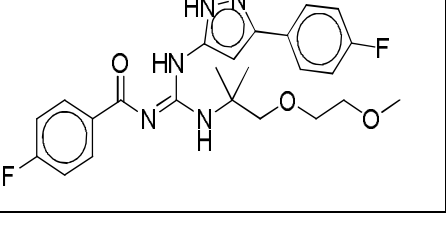
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-469		448,32	448	D	2,91
A-470		427,9	428	D	2,82
A-471		530,35	530	D	2,82
A-472		534,77	536	D	2,92
A-473		534,77	536	D	2,9
A-474		514,35	514,5	D	2,83
A-475		520,75	522	D	3,39

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-476		513,9	514,5	D	2,54
A-477		518,32	518	D	2,78
A-478		518,32	518	D	2,8
A-479		497,9	498,5	D	2,65
A-480		499,87	500	D	3,03
A-481		531,89	532	D	3,14
A-482		486,3	486,5	D	3,31

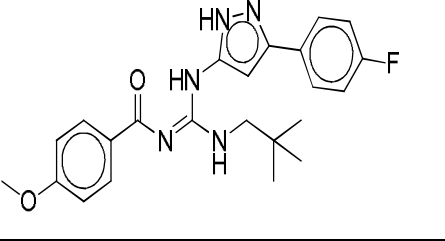
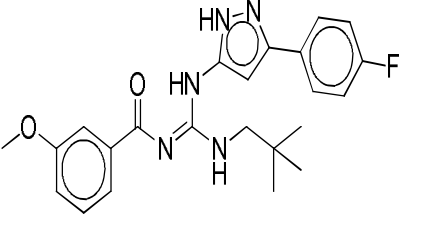
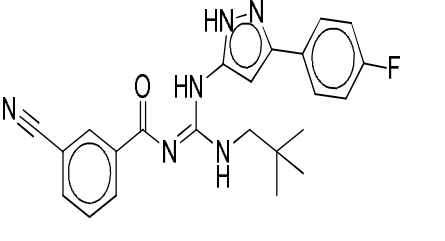
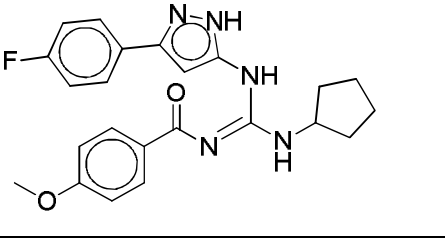
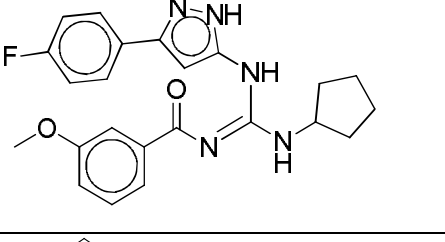
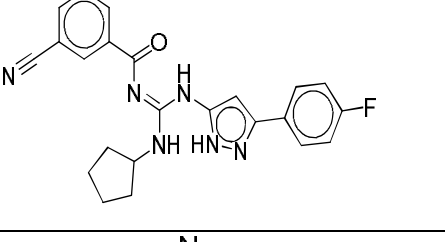
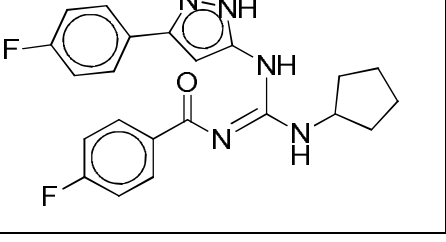
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-483		483,87	484,5	D	2,63
A-484		465,52	466,26	A	6,49
A-485		437,47	460,23 (M+Na+1)+	A	7,45
A-486		395,43	396,11	A	6,95
A-487		449,52	448,29 (M-H)-	A	7,72
A-488		431,41	430,03 (M-1)-	E	8,68

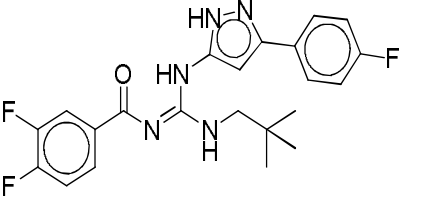
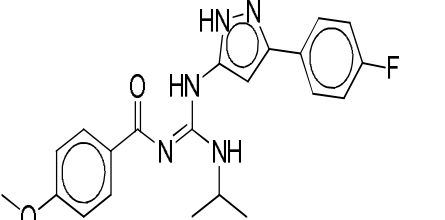
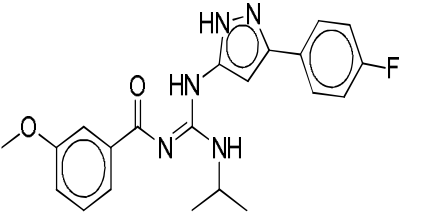
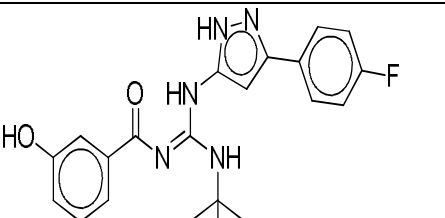
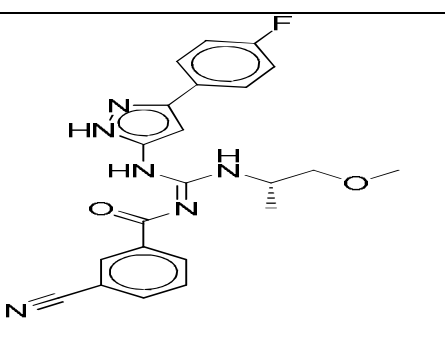
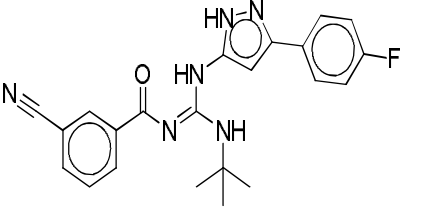
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-489		415,41	414,07 (M-1) ⁻	E	9,62
A-490		408,4	407,08 (M-H) ⁻	E	8,93
A-491		473,52	472,06 (M-H) ⁻	E	8,27
A-492		411,43	410,09 (M-H) ⁻	E	8,24
A-493		426,44	425,08 (M-H) ⁻	E	8,5
A-494		410,44	409,10 (M-H) ⁻	E	9,6

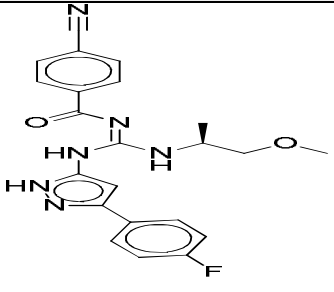
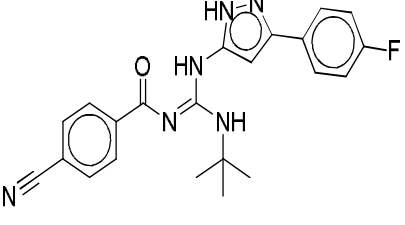
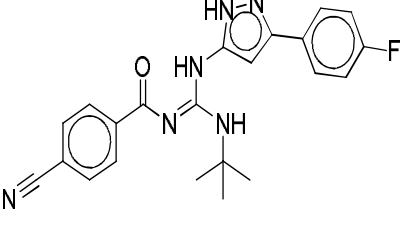
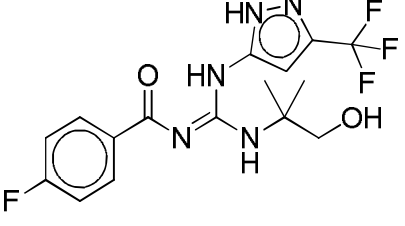
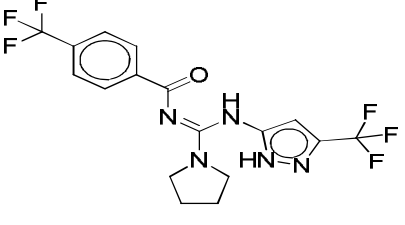
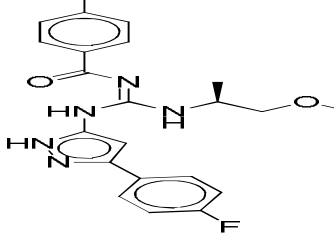
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-495		426,44	425,08 (M-H) ⁻	E	8,68
A-496		410,44	409,10 (M-H) ⁻	E	10,65
A-497		473,52	472,06 (M-H) ⁻	A	8,36
A-498		457,52	456,06 (M-H) ⁻	A	9,8
A-499		457,52	456,08 (M-H) ⁻	A	9,85
A-500		413,42	412,10 (M-H) ⁻	A	8,76

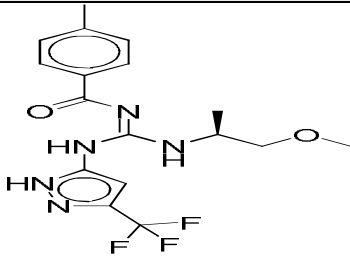
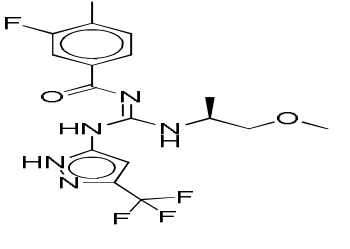
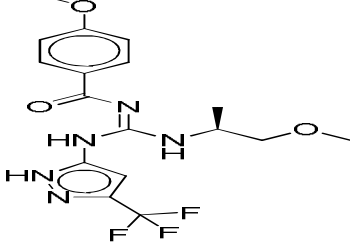
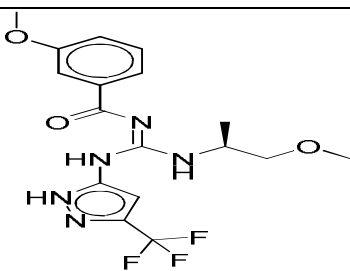
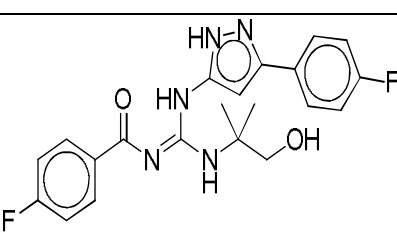
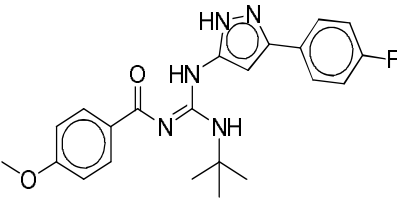
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-501		459,44	458,04 (M-H) ⁻	A	9,27
A-502		466,46	465,04 (M-H) ⁻	A	9,79
A-503		489,8	489,96, 491,95	A	12,2
A-504		434,47	433,09 (M-H) ⁻	A	9,22
A-505		427,45	426,07 (M-H) ⁻	A	9,08
A-506		478,52	477,11 (M-H) ⁻	A	8,04
A-507		471,5	470,11 (M-H) ⁻	A	7,8

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-508		404,44	403,11 (M-H) ⁻	A	7,86
A-509		395,43	394,09 (M-H) ⁻	A	7,06
A-510		418,42	417,02 (M-H) ⁻	A	7,55
A-511		411,4	410,03 (M-H) ⁻	A	7,01
A-512		383,39	382,07 (M-H) ⁻	A	7,48
A-513		397,42	396,1 (M-H) ⁻	A	7,88
A-514		411,45	410,07 (M-H) ⁻	A	8,24

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-515		423,48	422,03 (M-H) ⁻	A	8,28
A-516		423,48	422,03 (M-H) ⁻	A	8,23
A-517		418,47	417,02 (M-H) ⁻	A	8,4
A-518		421,47	420,01 (M-H) ⁻	A	8,07
A-519		421,47	420,01 (M-H) ⁻	A	8
A-520		416,45	414,98 (M-H) ⁻	A	8
A-521		409,43	407,99 (M-H) ⁻	A	7,98

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-522		429,44	428,00 (M-H) ⁻	A	8,73
A-523		395,43	394,02 (M-H) ⁻	A	7,51
A-524		395,43	394,02 (M-H) ⁻	A	7,44
A-525		395,43	394,02 (M-H) ⁻	A	7,06
A-526		420,44	419,10 (M-H) ⁻	A	7,66
A-527		404,44	403,12 (M-H) ⁻	A	10,39

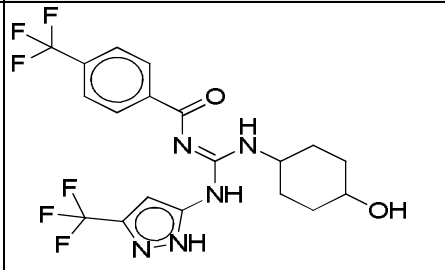
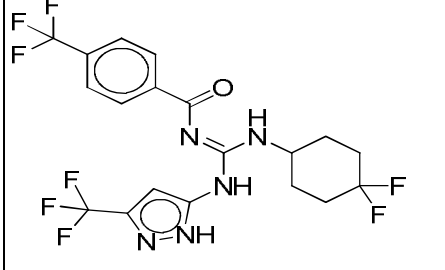
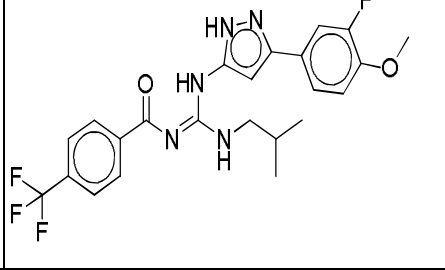
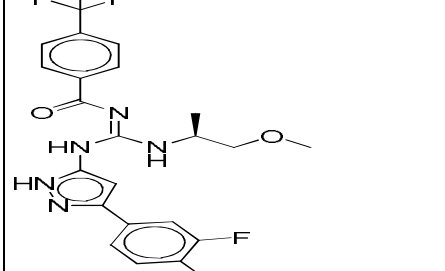
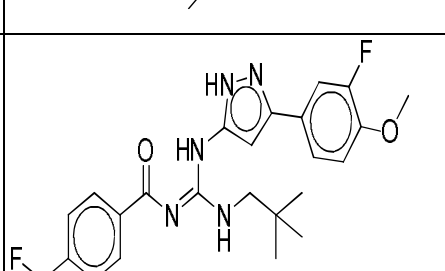
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-528		420,44	419,10 (M-H) ⁻	A	7,6
A-529		404,44	403,12 (M-H) ⁻	A	10,27
A-530		441,47	440,16 (M-H) ⁻	A	6,98
A-531		387,33	ND	A	6,6
A-532		419,32	419,95	A	6,84
A-533		413,42	414,03	A	7,26

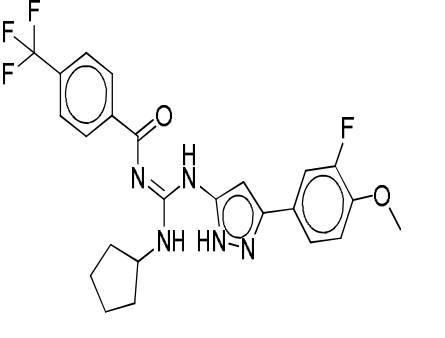
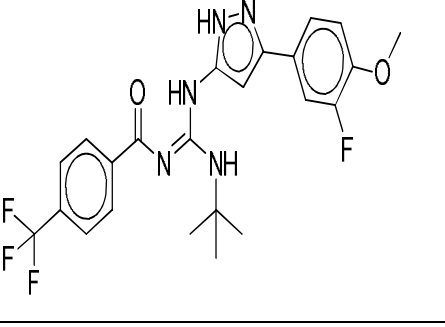
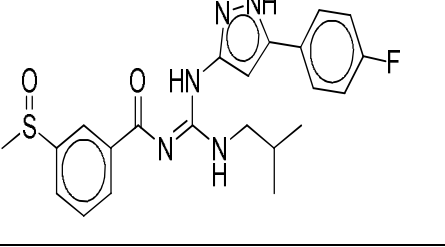
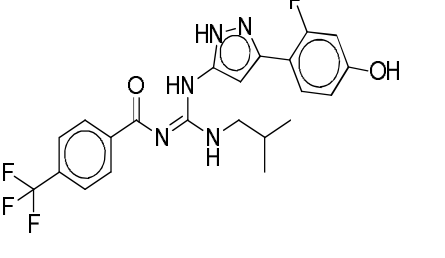
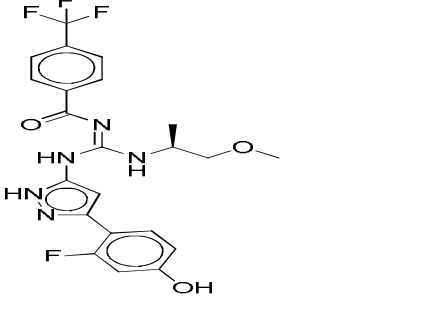
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-534		383,37	384,02	A	6,9
A-535		401,36	402,01	A	7,6
A-536		399,37	400	A	6,6
A-537		399,37	400	A	6,74
A-538		413,42	412,18 (M-H) ⁻	A	7,28
A-539		409,46	410,07	A	7,83

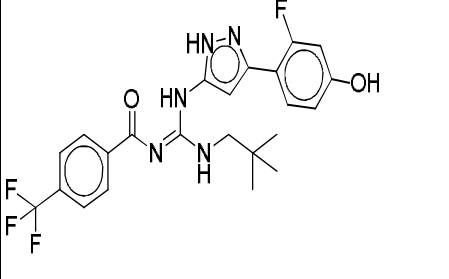
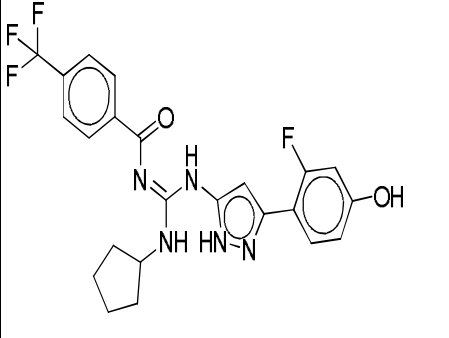
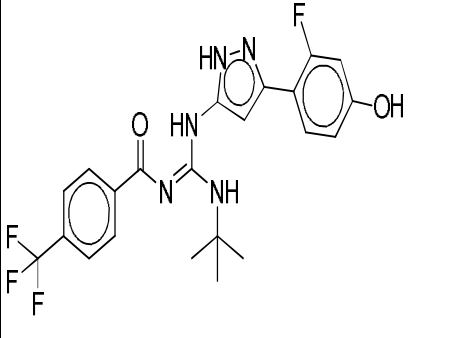
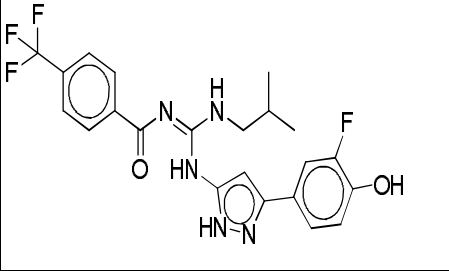
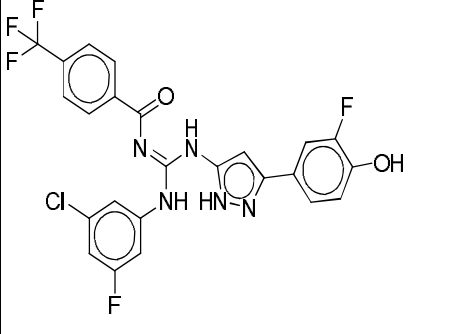
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-540		409,46	410,07	A	8,24
A-541		469,82	469,92, 471,9	A	8,41
A-542		469,82	469,92, 471,9	A	9,07
A-543		469,82	469,92, 471,9 (M-H) ⁻	A	9,17
A-544		353,34	352,17 (M-H) ⁻	A	8,8
A-545		365,35	364,18 (M-H) ⁻	A	7,04
A-546		397,37	396,17 (M-H) ⁻	A	8,08

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-547		379,38	378,16 (M-H) ⁻	A	7,44
A-548		383,34	382,19 (M-H) ⁻	A	7,49
A-549		453,82	452,10, 454,11 (M-H) ⁻	A	8,91
A-550		393,46	392,25 (M-H) ⁻	A	8,27
A-551		453,82	452,15, 454,15 (M-H) ⁻	A	9,56
A-552		393,46	392,26 (M-H) ⁻	A	8,4
A-553		471,81	470,13, 472,12 (M-H) ⁻	A	10,86

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-554		411,45	410,27 (M-H) ⁻	A	10,05
A-555		471,81	470,10, 472,09 (M-H) ⁻	A	10,39
A-556		411,45	410,21 (M-H) ⁻	A	9,34
A-557		447,81	448	D	1,9
A-558		467,8	468	D	2,5
A-559		431,36	432	D	1,76

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-560		463,38	464	D	1,9
A-561		483,36	484	D	2,45
A-571		477,45	ND	ND	ND
A-572		493,45	ND	ND	ND
A-573		491,48	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-574		489,47	ND	ND	ND
A-575		477,45	ND	ND	ND
A-576		441,52	ND	ND	ND
A-577		463,43	ND	ND	ND
A-578		479,43	ND	ND	ND

Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-579		477,45	ND	ND	ND
A-580		475,44	ND	ND	ND
A-581		463,43	ND	ND	ND
A-582		463,43	ND	ND	ND
A-583		535,85	ND	ND	ND

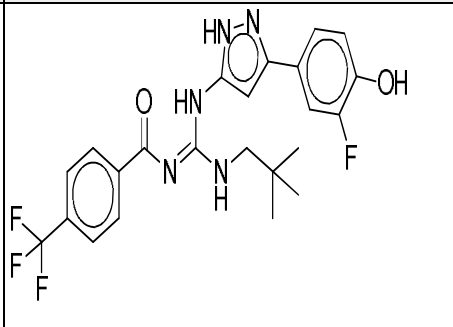
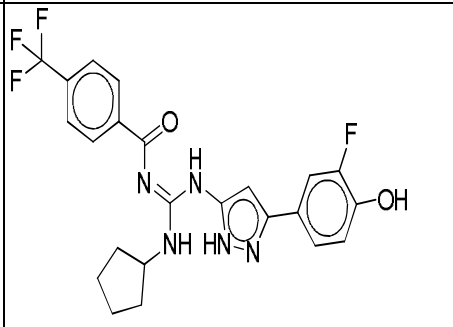
Compuesto No.	Estructura química	PM calculado (g/mol)	MS (m/z)	Método de HPLC	Tiempo de retención en HPLC (min)
A-584		477,45	ND	ND	ND
A-585		475,44	ND	ND	ND

TABLA 3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ¹ H RMN (δ)
A-4	DMSO-d ⁶	14,21 (sa, 0,5H), 12,82 (sa, 0,5H), 12,73 (s, 0,5H), 10,02 (s, 0,5H), 8,67 (sa, 0,5H), 8,07 (sa, 1,5H), 7,80 (d, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,37 (s, 0,5H), 6,82 (sa, 1H), 5,83 (s, 0,5H), 1,52 (s, 6H), 1,38 (s, 3H).
A-37	DMSO-d ⁶	13,62 (s, 1H), 12,20 (sa, 0,3H), 8,59 (m, 1H), 8,38 (sa, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 4H).
A-40	DMSO-d ⁶	13,60 (sa, 1H), 8,55 (sa, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,85 (sa, 1H), 1,5 (s, 6H).
A-41	DMSO-d ⁶	13,40-12,40 (ma, 1H), 10,62-10,12 (ma, 1H), 9,38-8,60 (ma, 1H), 8,00 - 7,40 (ma, 3H), 6,85-6,40 (ma, 1H), 4,40-3,80 (ma, 1H), 1,95 (sa, 2H), (ma, 11H).
A-44	DMSO-d ⁶	12,68 (sa, 1H), 8,55 (sa, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,51 (c, 1H, J=8,4 Hz), 6,86 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).
A-45	DMSO-d ⁶	12,61 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J=8,8 Hz), 2,24 (s, 3H),.
A-48	DMSO-d ⁶	10,86 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,04 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,93 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,05 (s, 1H), 3,74 (s, 3H).
A-49	DMSO-d ⁶	8,18 (d, 2H, J=8 Hz), 7,90 - 7,79 (m, 4H), 7,49 (dd, 2H, J=8,8, 5,2), 7,17 (t, 2H, J=8,8 Hz), 5,56 (sa, 2H), 1,45 (s, 9H).
A-50	DMSO-d ⁶	13,25 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,28 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,83 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,79 (dd, 2H, J=8,8, 5,2 Hz), 7,32 (t, 2H, J=8,8 Hz), 6,60 (s, 1H), 1,56 (s, 9H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ¹ H RMN (δ)
A-53	DMSO-d ⁶	13,59 (sa, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).
A-54	DMSO-d ⁶	13,57 (sa, 1H), 12,78 (sa, 1H), 8,79 (sa, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).
A-55	DMSO-d ⁶	13,52 (sa, 1H), 12,58 (sa, 1H), 8,54 (sa, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 1,24 (m, 6H).
A-56	DMSO-d ⁶	13,52 (sa, 1H), 12,55 (sa, 1H), 8,94 (sa, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,5-7,35 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 4,75 (ma, 2H).
A-58	DMSO-d ⁶	13,55 (sa, 1H), 12,52 (sa, 1H), 8,6 (sa, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 1,26 (m, 6H).
A-62	DMSO-d ⁶	13,58 (sa, 1H), 12,65 (sa, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).
A-63	DMSO-d ⁶	13,55 (sa, 1H), 12,46 (sa, 1H), 8,6 (sa, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 1,25 (m, 6H).
A-65	DMSO-d ⁶	13,6 (sa, 1H), 12,63 (sa, 1H), 8,86 (sa, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).
A-69	DMSO-d ⁶	13,6 (sa, 1H), 12,64 (sa, 1H), 8,87 (sa, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).
A-125	DMSO-d ⁶	12,59 (s, 1H), 12,45 (d, J=1Hz, 1H), 9,04 (s,1H), 8,24 (d, J=8 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8 Hz, 2H), 5 84 (d, J=8 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).
A-127	DMSO-d ⁶	13,24 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,82 (d,J=6,7 Hz, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,67, (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J=8,6 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,44 (c, J=6,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J=6,3 Hz, 6H).
A-155	DMSO-d ⁶	12,54 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,47 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).
A-158	DMSO-d ⁶	13,18 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,53 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-159	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 1,55 (s, 9H).
A-160	DMSO-d ⁶	13,32 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,42 (m, 5H), 1,81 (m, 2H), 1,10 (m, 3H).
A-162	DMSO-d ⁶	13,41 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).
A-163	DMSO-d ⁶	13,11 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).
A-164	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,31 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 1,55 (s, 9H).
A-171	DMSO-d ⁶	13,18 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 8,84 (t, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).
A-173	DMSO-d ⁶	13,08 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,95 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,60 (m, 5H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ¹ H RMN (δ)
A-174	DMSO-d ⁶	13,23 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,33 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,95 (m, 3H).
A-176	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,98 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,33 (t, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 0,98 (d, 6H).
A-177	DMSO-d ⁶	13,25 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,31 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,81 (c, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,23 (t, 3H).
A-206	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,19 (t, 2H), 7,79 (t, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).
A-209	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,19 (t, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,94 (t, 3H).
A-213	DMSO-d ⁶	13,15 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 9,06 (t, 1H), 7,98 (t, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,33 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 1,13 (m, 6H).
A-214	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 1,15 (m, 6H).
A-216	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,79 (t, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,40 (septuplete, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-218	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 1,22 (d, 3H).
A-219	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).
A-220	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,95 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).
A-221	DMSO-d ⁶	13,21 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-222	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,33 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
A-225	DMSO-d ⁶	13,30 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,94 (t, 3H).
A-230	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-231	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
A-233	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).
A-234	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).
A-235	DMSO-d ⁶	13,15 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).
A-240	DMSO-d ⁶	13,26 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,93 (t, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,46 (t, 2H), 1,93 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).
A-241	DMSO-d ⁶	13,30 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,78 (m, 4H), 7,55 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ¹ H RMN (δ)
A-242	DMSO-d ⁶	13,33 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,13 (t, 3H).
A-243	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,20 (t, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-244	DMSO-d ⁶	13,33 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,18 (t, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).
A-245	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 (t, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-246	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,25 (d, 3H).
A-249	DMSO-d ⁶	13,19 (s, 1H), 12,71 (s, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,42 (t, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).
A-250	DMSO-d ⁶	13,21 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,31 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-254	DMSO-d ⁶	13,24 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,19 (t, 2), 7,77 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,44 (t, 2H), 1,93 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).
A-255	DMSO-d ⁶	13,25 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,18 (t, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-256	DMSO-d ⁶	13,19 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 1,27 (d, 3H), 1,14 (t, 3H).
A-257	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,90 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).
A-258	DMSO-d ⁶	13,23 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 1,26 (d, 3H), 1,13 (t, 3H).
A-259	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).
A-260	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-261	DMSO-d ⁶	13,20 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,43 (t, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).
A-263	DMSO-d ⁶	13,19 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 1,26 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).
A-264	DMSO-d ⁶	13,21 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
A-267	DMSO-d ⁶	13,18 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,79 (t, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (t, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 1,26 (d, 3H), 1,14 (t, 3H).
A-268	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).
A-274	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,47 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,25 (d, 3H).
A-282	DMSO-d ⁶	13,31 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,07 (t, 3H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ^1H RMN (δ)
A-283	DMSO-d ⁶	13,26 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,03 (d, 6H).
A-284	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).
A-285	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).
A-286	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-287	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).
A-288	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,75 (m, 6H), 1,60 (s, 3H).
A-289	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-290	DMSO-d ⁶	13,41 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,12 (d, 3H), 1,53 (s, 9H).
A-291	DMSO-d ⁶	13,40 (sa, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-292	DMSO-d ⁶	13,39 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,85 (d, 2H).
A-293	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 1,95 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).
A-296	DMSO-d ⁶	13,41 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-297	DMSO-d ⁶	13,41 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).
A-298	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
A-299	DMSO-d ⁶	13,42 (s, 1H), 12,90 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 1,55 (s, 9H).
A-300	DMSO-d ⁶	13,26 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,95 (t, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,94 (m, 6H).
A-301	DMSO-d ⁶	13,21 (s, 1H), 12,56 (s, 1H), 8,79 (t, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,05 (d, 6H).
A-302	DMSO-d ⁶	13,29 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,62 (m, 6H).
A-303	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,94 (t, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 1,93 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).
A-304	DMSO-d ⁶	13,30 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,95 (m, 6H).
A-305	DMSO-d ⁶	13,30 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ^1H RMN (δ)
A-306	DMSO-d ⁶	13,31 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,96 (t, 3H).
A-307	DMSO-d ⁶	13,32 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
A-308	DMSO-d ⁶	13,32 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).
A-309	DMSO-d ⁶	13,40 (sa, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-310	DMSO-d ⁶	13,39 (sa, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).
A-311	DMSO-d ⁶	13,42 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,20 (d, 1H), 0,95 (m, 6H).
A-313	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,94 (t, 3H).
A-314	DMSO-d ⁶	13,42 (sa, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
A-319	DMSO-d ⁶	13,24 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (d, 6H).
A-323	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,90 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).
A-335	DMSO-d ⁶	12,80 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 4,84 (d, 2H), 1,30 (s, 9H).
A-338	DMSO-d ⁶	14,0 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 9,01 (t, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,82 (d, 2H), 3,82 (s, 3H).
A-339	DMSO-d ⁶	13,93 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).
A-340	DMSO-d ⁶	13,08 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).
A-346	DMSO-d ⁶	13,39 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,94 (m, 6H).
A-347	DMSO-d ⁶	13,42 (sa, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).
A-351	DMSO-d ⁶	13,42 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,30 (t, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,99 (m, 6H).
A-352	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,84 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).
A-356	DMSO-d ⁶	13,41 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,98 (t, 3H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ¹ H RMN (δ)
A-362	DMSO-d ⁶	13,41 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).
A-363	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,47 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,26 (d, 3H).
A-364	DMSO-d ⁶	13,38 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).
A-365	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,61 (m, 6H).
A-366	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 1,25 (d, 6H).
A-369	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-370	DMSO-d ⁶	13,40 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).
A-375	DMSO-d ⁶	13,24 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,80 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-376	DMSO-d ⁶	13,30 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (d, 2H), 1,23 (d, 3H).
A-377	DMSO-d ⁶	13,27 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,89 (t, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).
A-378	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-379	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).
A-380	DMSO-d ⁶	13,30 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 1,24 (d, 3H).
A-381	DMSO-d ⁶	13,24 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).
A-382	DMSO-d ⁶	13,27 (s, 1H), 12,56 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-383	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,26 (d, 6H).
A-385	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,60 (m, 6H).
A-386	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).
A-396	DMSO-d ⁶	13,18 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 9,19 (t, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).
A-398	DMSO-d ⁶	13,14 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 9,11 (t, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,69 (s, 3H).

ES 2 639 439 T3

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ^1H RMN (δ)
A-399	DMSO-d ⁶	13,15 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,19 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).
A-403	DMSO-d ⁶	13,28 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 1,71 (s, 9H).
A-418	DMSO-d ⁶	13,19 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-420	DMSO-d ⁶	13,42 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).
A-421	DMSO-d ⁶	13,44 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,62 (m, 6H).
A-423	DMSO-d ⁶	13,45 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).
A-429	DMSO-d ⁶	13,2 (s, 1H), 12,6 (s, 1H), 9,0 (t, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,7 (dd, 2H), 7,3 (dd, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,5 (dd, 2H), 3,2 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).
A-430	DMSO-d ⁶	13,3 (s, 1H), 12,6 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,7 (dd, 2H), 7,3 (dd, 2H), 6,6 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,27 (d, 3H), 0,97 (t, 3H).
A-485	DMSO-d ⁶	13,26 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).
A-486	DMSO-d ⁶	13,31 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).
A-487	DMSO-d ⁶	13,24 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,39 (m, 4H), 1,96 (m, 4H), 1,55 (s, 9H).
A-488	DMSO-d ⁶	13,22 (s, 1H), 12,56 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 1,23 (m, 3H).
A-489	DMSO-d ⁶	13,23 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).
A-490	DMSO-d ⁶	13,29 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).
A-491	DMSO-d ⁶	13,25 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,28 (m, 3H).
A-492	DMSO-d ⁶	13,16 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,25 (m, 3H).
A-493	DMSO-d ⁶	13,21 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,91 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 1,26 (m, 3H).
A-494	DMSO-d ⁶	13,23 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,90 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-495	DMSO-d ⁶	13,25 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 1,26 (m, 3H).

Compuesto No,	Disolvente de RMN	Datos de resonancia de ^1H RMN (δ)
A-496	DMSO- d^6	13,27 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-497	DMSO- d^6	13,25 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (s, 1H), 1,27 (m, 3H).
A-498	DMSO- d^6	13,26 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).
A-499	DMSO- d^6	13,26 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).
A-500	DMSO- d^6	13,20 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,26 (m, 3H).
A-533	DMSO- d^6	13,21 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,27 (m, 3H).
A-538	DMSO- d^6	13,21 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 3,62 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).
A-539	DMSO- d^6	13,19 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-540	DMSO- d^6	13,22 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).
A-543	DMSO- d^6	12,93 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,64 (s, 3H).
A-550	DMSO- d^6	13,20 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-552	DMSO- d^6	13,21 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).
A-554	DMSO- d^6	13,22 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
A-556	DMSO- d^6	13,21 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Ejemplo 6 – Preparación de compuestos pirazólicos sustituidos ilustrativos

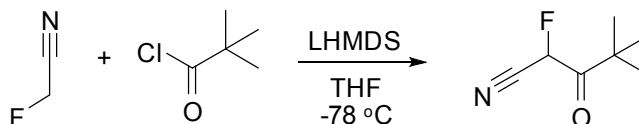
Los compuestos pirazólicos sustituidos 3-(*tert*-butil)-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-amina y 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-amina se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en las Partes I y II a continuación, respectivamente.

5

Parte I: preparación de 3-(*tert*-butil)-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

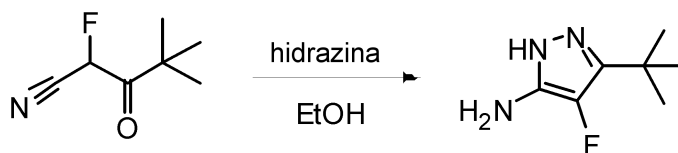
Etapa A – Síntesis de 2-fluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo



10 Se añadió gota a gota una disolución de hexametildisilaziduro de litio (LHMDS) en tetrahydrofurano (THF) (1 M, 33,9

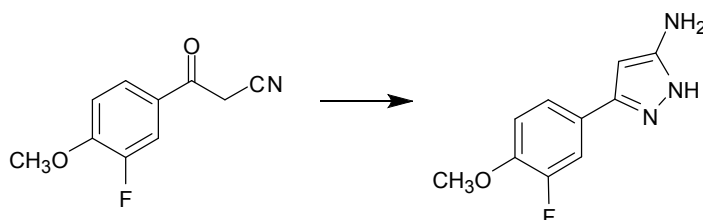
mL, 2 eq) a una disolución enfriada (-78°C) de cloruro de pivalóilo (2,04 g, 1 eq) y FCH₂CN (1,00 g, 1 eq) en THF (50 mL). Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 1 N gota a gota hasta que la disolución llegó a un pH = 2. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,40 g, 99% de rendimiento).

5 Etapa B – Síntesis de 3-(*terc*-butil)-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-amina



Se añadió hidrazina (1,29 g, 2,4 eq) a una disolución de 2-fluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (2,40 g, 1 eq) en etanol (EtOH) (50 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (DCM) y se lavó con agua. La disolución orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,43 g, 54% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Parte II: preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-amina

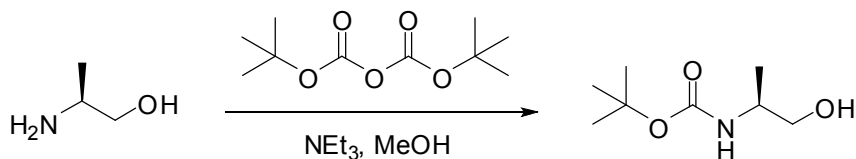


Se combinaron 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (2,13 g, 11 mmoles) e hidrazina (0,38 mL, 12,13 mmoles) en etanol absoluto y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, el disolvente y el exceso de hidrazina se evaporaron para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 7 – Preparación de (*S*)-1-etoxipropan-2-amina

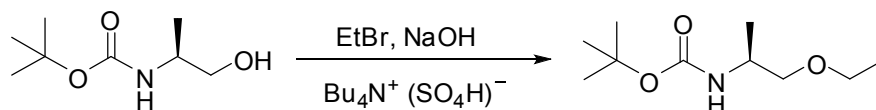
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

20 Parte I – Síntesis de (*S*)-1-(hidroxipropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

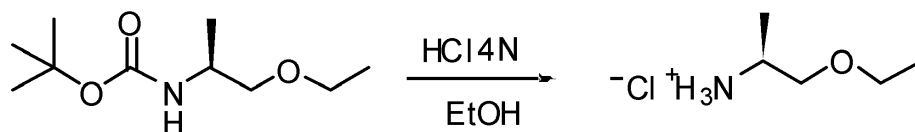


A una disolución enfriada (0°C) de (*S*)-2-amino-1-propanol (1,28 g) y trietilamina (2,73 mL, 1,15 eq) en metanol (MeOH) (17 mL), se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,09 g, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,89 g, 97% de rendimiento).

Parte II – Síntesis de (*S*)-1-(etoxipropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



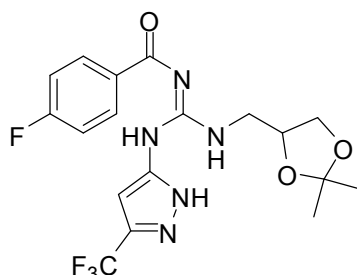
A una mezcla de (2-hidroxi-1-metiletil)carbamato de *t*-butilo (2,89 g) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (560 mg, 0,1 eq) en tolueno (33 mL) y una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% (6,6 mL, 5 eq), se añadió bromuro de etilo (1,85 mL, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se repartió entre agua y éter etílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en sílice (hexanos:acetato de etilo (EtOAc) de 9:1 a 75:25) para proporcionar el compuesto del título (2,00 g, 60% rendimiento).

Parte III – Síntesis de (S)-1-etoxipropan-2-amina

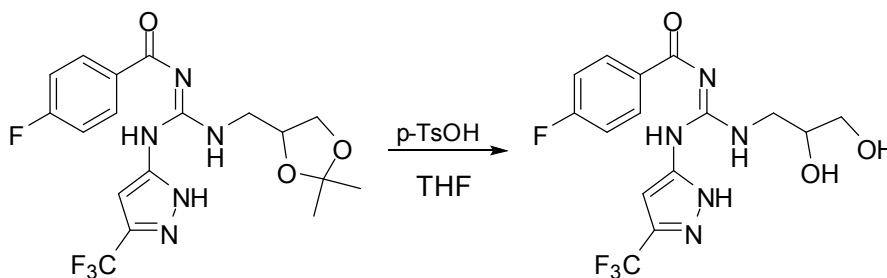
5 Se disolvió (S)-1-etoxipropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2,00 g) en una mezcla 1:1 de EtOH:HCl 4 N en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (987 mg (impuro), 97% de rendimiento).

Ejemplo 8 – Preparación de (Z)-N-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-fluorobenzamida (A-562)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis de (Z)-N-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-fluorobenzóilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

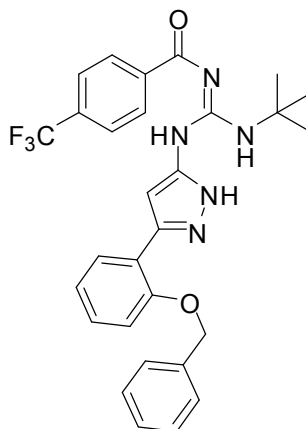
Parte II – Síntesis de (Z)-N-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-fluorobenzamida (A-562)

20 A una disolución de (Z)-N-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-fluorobenzamida (300 mg) en THF (7 mL), se añadió ácido *para*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) (133 mg, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la disolución se trató con trietilamina (100 μ L), se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice (desde hexanos:EtOAc 3:1 hasta EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (115 mg (91% de pureza), 42% de rendimiento). MS (EI+) m/z: 389,93, 411,89; HPLC (Método B): 5,19 min

Ejemplo 9 – Preparación de (Z)-N-((*terc*-butilamino)((3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (A-563)

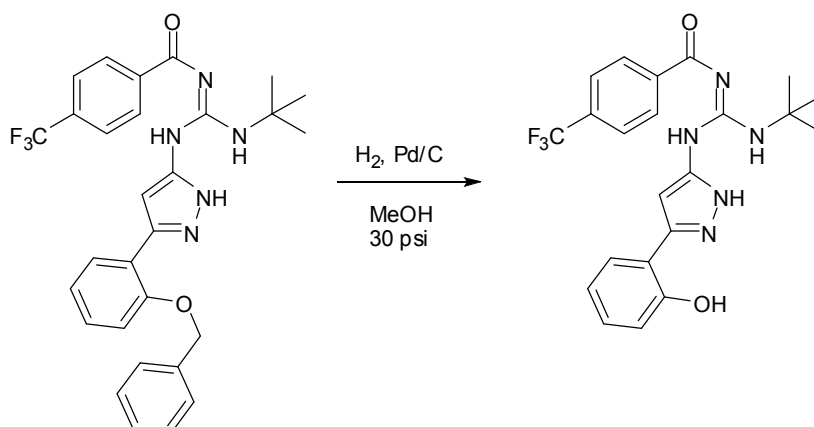
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis de (Z)-N-(((3-(2-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(*tert*-butilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida



5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo, 2-metilpropan-2-amina y 3-(2-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis de (Z)-N-((*tert*-butilamino)((3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (A-563)

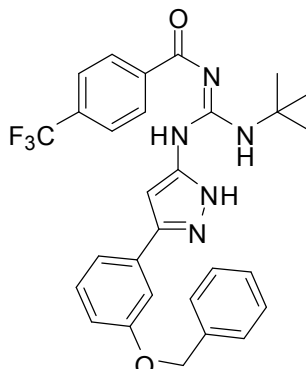


10 Se disolvió (Z)-N-(((3-(2-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(*tert*-butilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (190 mg) en metanol (10 mL) y la disolución se desgasificó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (38 mg, 0,1 eq) a la disolución. La mezcla resultante se sometió a hidrógeno gaseoso con una presión de 30 psi en un agitador Parr. La reacción se analizó periódicamente para determinar si había finalizado. Una vez finalizada la
 15 reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en sílice (hexanos:EtOAc de 9:1 a 55:45) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 44% rendimiento). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 12,79 (ma, 2H), 10,32 (sa, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 1,56 (s, 9H); MS (EI+) m/z: 446,00, 467,97; HPLC (Método B): 6,15 min

Ejemplo 10 – Preparación de (Z)-N-((*tert*-butilamino)((3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (A-564)

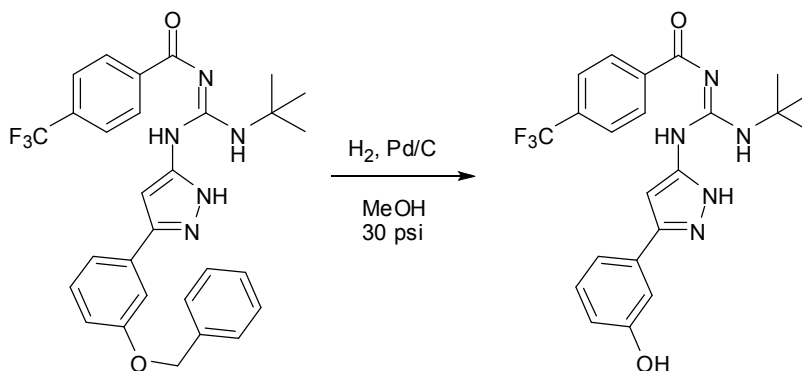
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis de (Z)-N-(((3-(3-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(*tert*-butilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida



5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo, 2-metilpropan-2-amina y 3-(3-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis de (Z)-N-((*tert*-butilamino)((3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (A-564)

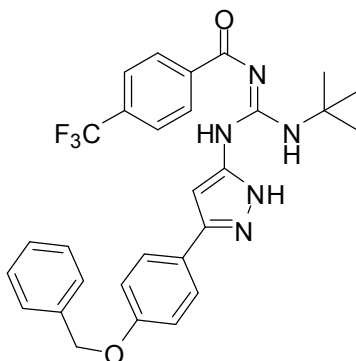


10 Se disolvió (Z)-N-(((3-(3-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(*tert*-butilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (170 mg) en metanol (10 mL) y la disolución se desgasificó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (34 mg, 0,1 eq) a la disolución. A continuación, la mezcla se sometió a hidrógeno gaseoso con una presión de 30 psi en un agitador Parr. La reacción se analizó periódicamente para determinar si había finalizado. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en sílice (hexanos:EtOAc de 9:1 a 55:45) para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 54% rendimiento). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 13,18 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,12 (m, 1H), 0,82 (m, 1H); MS (EI+) m/z: 445,94, 467,97; HPLC (Método B): 6,08 min

20 **Ejemplo 11 – Preparación de (Z)-N-((*tert*-butilamino)((3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida**

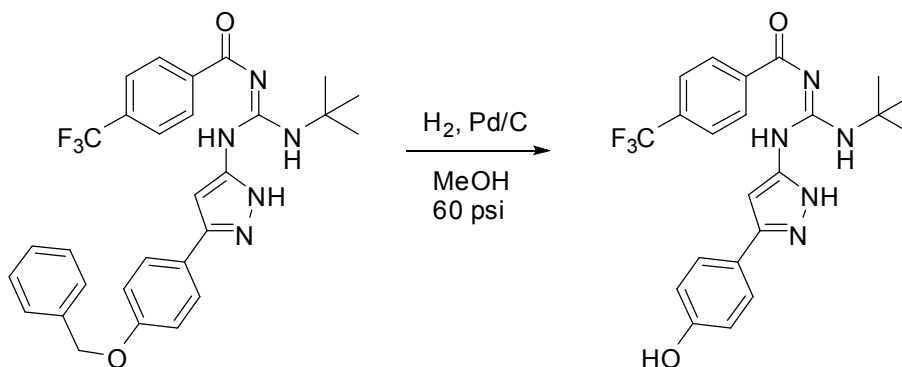
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis de (Z)-N-(((3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(*tert*-butilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida



5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo, 2-metilpropan-2-amina y 3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis de (Z)-N-((*tert*-butilamino)((3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida

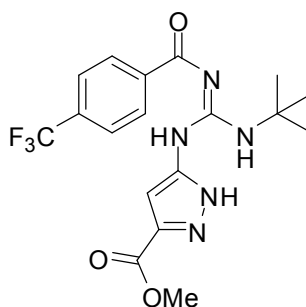


10 Se disolvió (Z)-N-(((3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(*tert*-butilamino)metilen)-4-(trifluorometil)benzamida (150 mg) en metanol (10 mL) y la disolución se desgasificó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (30 mg, 0,1 eq) a la disolución. La mezcla se sometió a hidrógeno gaseoso con una presión de 60 psi en un agitador Parr. La reacción se analizó periódicamente para determinar si había finalizado. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en sílice (hexanos:EtOAc de 9:1 a 55:45) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 68% rendimiento).

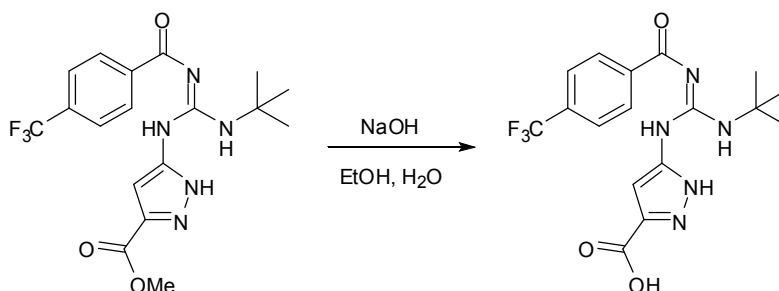
Ejemplo 12 – Preparación del ácido (Z)-5-(3-(*tert*-butil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)-1H-pirazol-3-carboxílico (A-565)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

20 **Parte I – Síntesis de (Z)-5-(3-(*tert*-butil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**



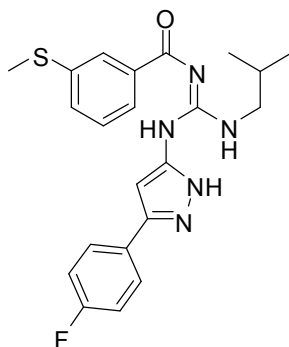
El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo, 2-metilpropan-2-amina y 5-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis del ácido (Z)-5-(3-(*tert*-butil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (A-565)

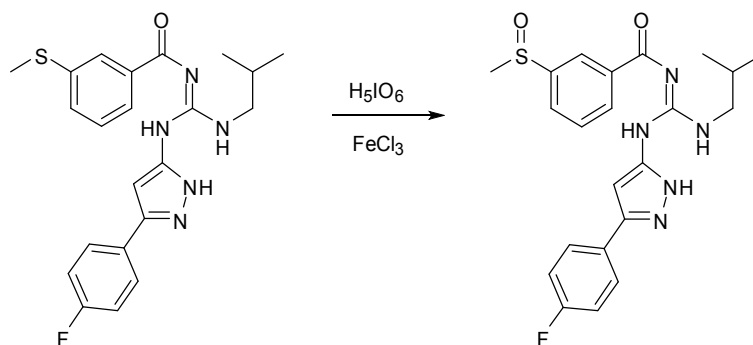
5 A una disolución de (Z)-5-(3-(*tert*-butil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)guanidino)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (70 mg) en etanol (3 mL), se añadió NaOH acuoso 2 M (200 μ L). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se eliminó el disolvente al vacío y la muestra se diluyó con agua. Se añadió HCl 1 N (400 μ L, acuoso) a la mezcla. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 68% de rendimiento). $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,62 (sa, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 1,54 (s, 9H); MS (EI+) m/z : 396,17 (M-1); HPLC (Método B): 5,48 min.

Ejemplo 13 – Preparación de (Z)-*N*-(((3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(isobutilamino)metilen)-3-(metilsulfinil)benzamida (A-566)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis de (Z)-*N*-[[[3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-(isobutilamino)metilen]-3-metilsulfanilbenzamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-(metiltio)benzoilo, 2-metilpropan-1-amina y 3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis de (Z)-*N*-(((3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(isobutilamino)metilen)-3-(metilsulfinil)benzamida (A-566)

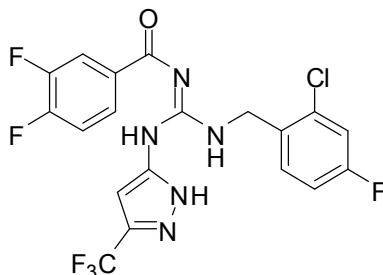
25 A una disolución naranja de (Z)-*N*-[[[3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-(isobutilamino)metilen]-3-metilsulfanilbenzamida (500 mg, 1,175 mmoles) y cloruro férrico trihidratado (9,5 mg, 0,035 mmoles) en acetona:acetonitrilo (1:1), se añadió ácido peryódico (295 mg, 1,3 mmoles) en una porción. Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 21 h, la reacción se desactivó añadiendo tiosulfato de sodio

acuoso. El producto se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El reactivo desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice (50-90% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (77% de rendimiento). MS (EI+) m/z: 442,17.

5 **Ejemplo 14 – Preparación de (E)-N-(3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2(1H)-iliden)-3,4-difluorobenzamida (A-567)**

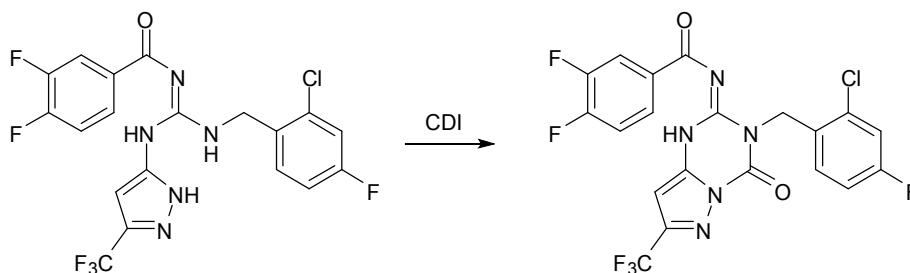
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis de (Z)-N-(((2-cloro-4-fluorobencil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-3,4-difluorobenzamida



10 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3,4-difluorobenzoilo, (2-cloro-4-fluorofenil)metanamina y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis de (E)-N-(3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2(1H)-iliden)-3,4-difluorobenzamida (A-567)

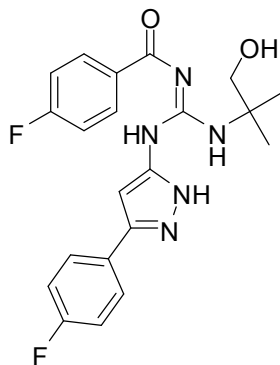


15 A una disolución de (Z)-N-(((2-cloro-4-fluorobencil)amino)((3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)amino)metilen)-3,4-difluorobenzamida (50 mg, 0,11 mmoles) en THF (1 mL), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (26 mg, 0,16 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La purificación mediante cromatografía en sílice (EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (14 mg, 27% de rendimiento). HPLC (Método A): 11,1 min.

20 **Ejemplo 15 – Preparación de (Z)-4-fluoro-N-((3-(4-fluorofenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazepin-2(3H)-iliden)benzamida (A-568)**

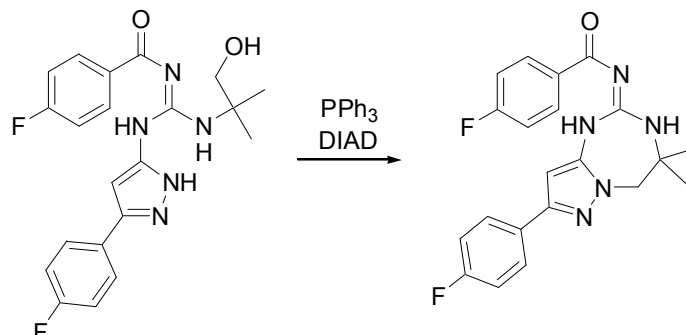
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

25 **Parte I – Síntesis de (Z)-4-fluoro-N-(((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)amino)((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)metilen)benzamida**



El compuesto del título se preparó basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II – Síntesis de (Z)-4-fluoro-N-(8-(4-fluorofenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazepin-2(3H)-iliden)benzamida (A-568)

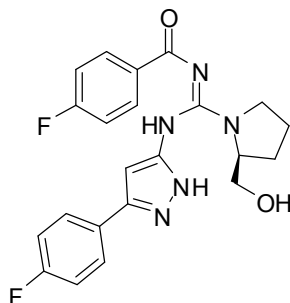


- 5 A una disolución de (Z)-4-fluoro-N-(((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)amino)((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)metilen)benzamida (25 mg, 0,06 mmoles) en THF anhidro (0,5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió trifenilfosfina (19 mg, 0,07 mmoles) y a continuación azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (14 μ L, 0,07 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la purificación mediante cromatografía en sílice (EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 88% de rendimiento). LCMS (ESI): encontrado (M-H)⁻, 394,15; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 16 – Preparación de (S,E)-4-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-8,9,9a,10-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[1,2-e][1,3,5]triazepin-5(7H)-iliden)benzamida (A-569)

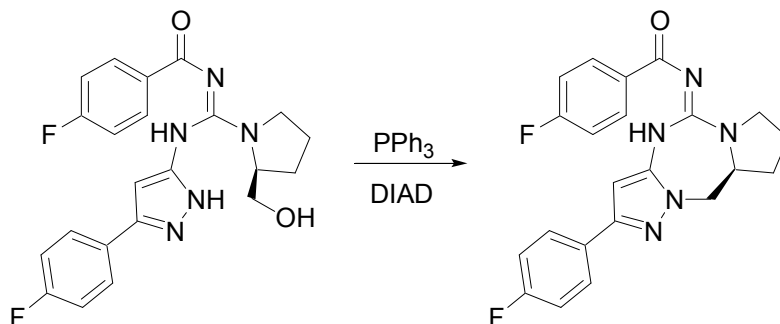
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

- 15 **Parte I – Síntesis de (S,E)-4-fluoro-N-(((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metilen)benzamida**



El compuesto del título se preparó basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

- 20 **Parte II – Síntesis de (S,E)-4-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-8,9,9a,10-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[1,2-e][1,3,5]triazepin-5(7H)-iliden)benzamida (A-569)**



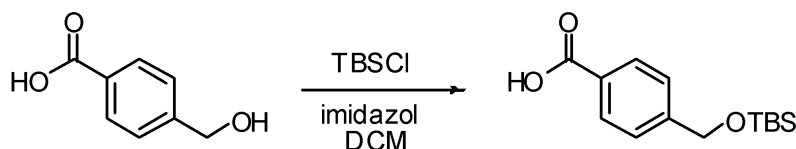
- 25 A una disolución de (S,E)-4-fluoro-N-(((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metilen)benzamida (30 mg, 0,07 mmoles) en THF anhidro (0,4 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió trifenilfosfina (22 mg, 0,085 mmoles) y a continuación DIAD (16 μ L, 0,085 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la purificación mediante cromatografía en sílice (EtOAc:hexanos)

proporcionó el compuesto del título (22 mg, 77% de rendimiento). LCMS (ESI): encontrado (M-H), 406,06. HPLC (Método A): 7,11 min.

Ejemplo 17 – Preparación de (Z)-3,4-difluoro-N-(((3-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-5-il)amino)(isobutilamino)metil)benzamida (A-570)

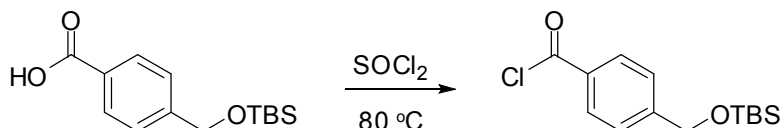
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Parte I – Síntesis del ácido 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzoico



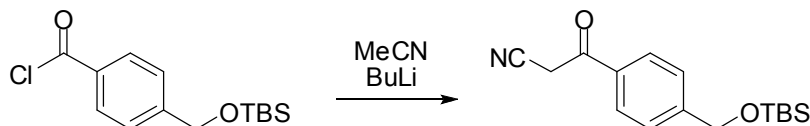
10 A una disolución del ácido 4-hidroximetilbenzoico (1 g) en DCM (66 mL), se añadió imidazol (985 mg, 2,2 eq) y a continuación se añadió cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBSCl) (1,09 g, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se diluyó con DCM (50 mL) y HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,44 g, 82% de rendimiento).

Parte II – Síntesis del cloruro de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzoilo



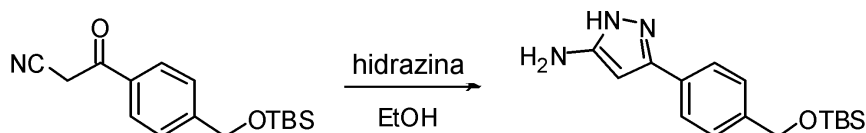
15 Se suspendió ácido 4-[[*t*-butil(dimetil)silil]oximetil]benzoico (1,44 g) en cloruro de tionilo y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 45 minutos. La disolución resultante se concentró al vacío. El cloruro de tionilo residual y el HCl se eliminaron mediante la concentración posterior a partir de tolueno (dos veces). El residuo crudo se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación.

Parte III – Síntesis de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-3-oxopropanonitrilo



20 A una disolución enfriada (-78°C) de acetonitrilo (MeCN) (1,13 mL, 4 eq) en THF (54 mL), se añadió butillitio (BuLi) (1,62 mL, 10 M en hexanos, 3 eq) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78°C. Se añadió lentamente una disolución de cloruro de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzoilo (1,44 g) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. A continuación, la reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso y se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en sílice (desde hexanos:EtOAc 9:1 hasta EtOAc) proporcionó el compuesto del título (370 mg, 24% de rendimiento) y el producto desililado (330 mg).

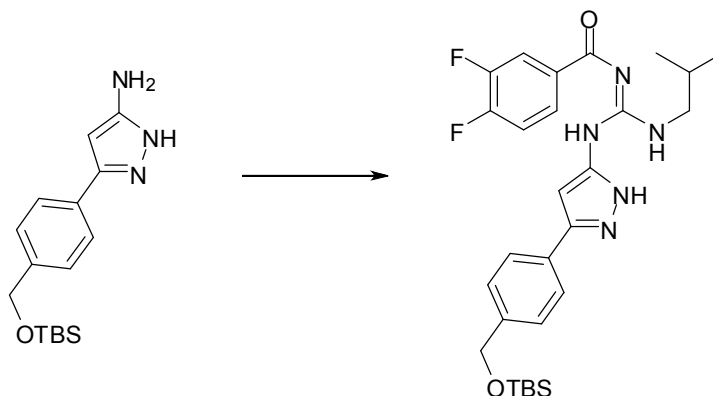
Parte IV – Síntesis de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1H-pirazol-5-amina



30 Se disolvieron 4-[[*t*-butil(dimetil)silil]oxi] benzoilacetronitrilo (370 mg) e hidrazina (0,044 mL, 1,1 eq) en etanol (13 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La disolución se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (desde hexanos:EtOAc 3:1 hasta EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 41% de rendimiento).

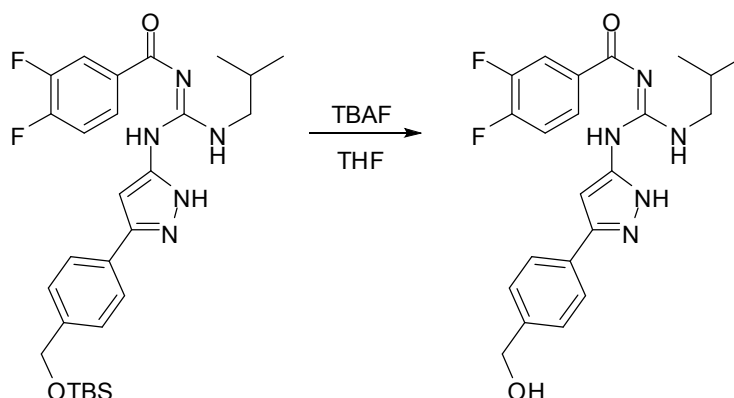
35

Parte V – Síntesis de (Z)-N-(((3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(isobutilamino)metilen)-3,4-difluorobenzamida



5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3,4-difluorobenzóilo; 2-metilpropan-1-amina; y 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1*H*-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte VI – Síntesis de (Z)-3,4-difluoro-N-(((3-(4-(hidroximetil)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(isobutilamino)metilen)benzamida (A-570)

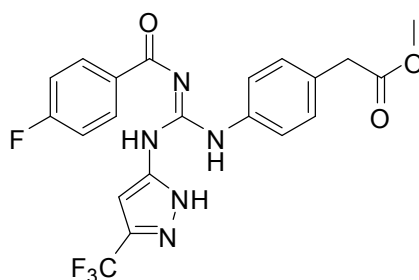


10 A una disolución de (Z)-N-(((3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)(isobutilamino) metilen)-3,4-difluorobenzamida (60 mg) en THF (2 mL), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (1 M en THF, 0,122 mL, 1,1 eq). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 49% de rendimiento). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 13,18 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,00 (d, 6H); MS (EI+) m/z: 428,07; HPLC (Método B): 4,67 min.

Ejemplo 18 – Preparación del ácido (Z)-2-(4-(2-(4-fluorobenzóil)-3-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)guanidino)fenil)acético.

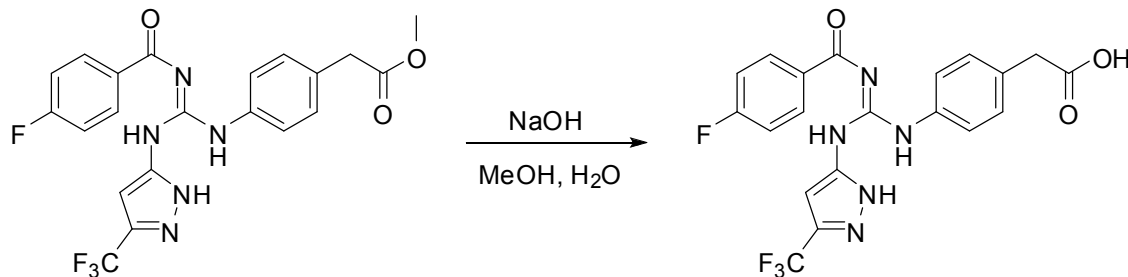
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

20 **Parte I – Síntesis de (Z)-2-(4-(2-(4-fluorobenzóil)-3-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)guanidino)fenil)acetato de metilo**



El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-fluorobenzóilo, 2-(4-aminofenil)acetato de metilo y 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina basándose en los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 4.

Parte II - Síntesis del ácido (Z)-2-(4-(2-(4-fluorobenzóil)-3-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)guanidino)fenil)acético



5 A una disolución de (Z)-2-(4-(2-(4-fluorobenzóil)-3-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)guanidino)fenil)acetato de metilo (400 mg) en metanol (20 mL), se añadió NaOH acuoso 6 N (0,5 mL). La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró al vacío y se disolvió en agua. La disolución se acidificó con HCl 6 N hasta que pareció que se había completado la precipitación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (desde DCM:AcOH 99:1 hasta DCM:MeOH:AcOH 84:15:1) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 1% de rendimiento).

Ejemplo 19

15 Los compuestos ilustrativos descritos en los Ejemplos anteriores se evaluaron para determinar su actividad contra la F₁F₀-ATPasa midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir la síntesis de ATP. Además, los compuestos se evaluaron para determinar su citotoxicidad en células Ramos. Los resultados de los ensayos de actividad biológica se muestran en la Tabla 4 a continuación. La inhibición de la actividad F₁F₀-ATPasa a la hora de sintetizar ATP y la citotoxicidad en células Ramos se midieron de acuerdo con los procedimientos descritos en K. M. Johnson et al. Chemistry & Biology 2005, 12, 485-496. El símbolo "ND" indica que no existen datos disponibles.

20 **TABLA 4**

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-1	< 10	< 10
A-2	< 10	< 10
A-3	< 10	< 10
A-4	< 10	< 10
A-5	< 10	< 10
A-6	< 10	< 10
A-7	< 10	< 10
A-8	< 10	< 10
A-9	< 10	< 10
A-10	< 10	< 10
A-11	< 10	< 10
A-12	< 10	< 10
A-13	< 10	< 10
A-14	< 10	< 10
A-15	< 10	< 10
A-16	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-17	< 10	< 10
A-18	< 10	< 10
A-19	< 10	< 10
A-20	< 10	< 10
A-21	< 10	< 10
A-22	< 10	< 10
A-23	< 10	< 10
A-24	< 10	< 10
A-25	< 10	< 10
A-26	< 10	< 10
A-27	< 10	< 10
A-28	< 10	< 10
A-29	< 10	< 10
A-30	< 10	< 10
A-31	< 10	< 10
A-32	< 10	< 10
A-33	< 10	< 10
A-34	< 10	< 10
A-35	< 10	< 10
A-36	< 10	< 10
A-37	< 10	> 10
A-38	< 10	< 10
A-39	< 10	ND
A-40	< 10	< 10
A-41	< 10	< 10
A-42	< 10	< 10
A-43	< 10	< 10
A-44	> 10	> 10
A-45	< 10	> 10
A-46	< 10	< 10
A-47	< 10	< 10
A-48	< 10	< 10
A-49	< 10	< 10
A-50	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-51	< 10	< 10
A-52	< 10	< 10
A-53	< 10	< 10
A-54	< 10	< 10
A-55	< 10	> 10
A-56	< 10	> 10
A-57	< 10	< 10
A-58	< 10	> 10
A-59	< 10	> 10
A-60	< 10	< 10
A-61	< 10	> 10
A-62	< 10	< 10
A-63	< 10	> 10
A-64	< 10	< 10
A-65	< 10	< 10
A-66	< 10	< 10
A-67	< 10	< 10
A-68	< 10	< 10
A-69	< 10	< 10
A-70	< 10	< 10
A-71	< 10	< 10
A-72	< 10	< 10
A-73	< 10	< 10
A-74	< 10	< 10
A-75	< 10	< 10
A-76	< 10	< 10
A-77	< 10	< 10
A-78	< 10	< 10
A-79	< 10	< 10
A-80	< 10	< 10
A-81	< 10	< 10
A-82	< 10	< 10
A-83	< 10	< 10
A-84	< 10	> 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-85	< 10	> 10
A-86	< 10	> 10
A-87	< 10	< 10
A-88	< 10	< 10
A-89	< 10	< 10
A-90	< 10	< 10
A-91	< 10	< 10
A-92	< 10	< 10
A-93	< 10	< 10
A-94	< 10	< 10
A-95	< 10	< 10
A-96	< 10	< 10
A-97	< 10	< 10
A-98	< 10	< 10
A-99	< 10	< 10
A-100	< 10	< 10
A-101	< 10	< 10
A-102	< 10	< 10
A-103	< 10	< 10
A-104	< 10	> 10
A-105	< 10	< 10
A-106	< 10	< 10
A-107	< 10	< 10
A-108	< 10	< 10
A-109	< 10	< 10
A-110	< 10	< 10
A-111	< 10	< 10
A-112	< 10	> 10
A-113	< 10	< 10
A-114	< 10	< 10
A-115	< 10	< 10
A-116	< 10	< 10
A-117	< 10	< 10
A-118	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-119	< 10	< 10
A-120	< 10	< 10
A-121	< 10	> 10
A-122	< 10	< 10
A-123	< 10	< 10
A-124	< 10	> 10
A-125	< 10	< 10
A-126	> 10	> 10
A-127	< 10	> 10
A-128	< 10	< 10
A-129	< 10	< 10
A-130	< 10	< 10
A-131	< 10	< 10
A-132	< 10	< 10
A-133	< 10	< 10
A-134	< 10	< 10
A-135	< 10	< 10
A-136	< 10	< 10
A-137	< 10	< 10
A-138	< 10	< 10
A-139	> 10	> 10
A-140	> 10	> 10
A-141	< 10	< 10
A-142	< 10	< 10
A-143	< 10	< 10
A-144	< 10	< 10
A-145	< 10	< 10
A-146	< 10	< 10
A-147	< 10	< 10
A-148	> 10	> 10
A-149	< 10	< 10
A-150	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-151	< 10	> 10
A-152	< 10	< 10
A-153	< 10	< 10
A-154	< 10	< 10
A-155	< 10	< 10
A-156	> 10	> 10
A-157	> 10	> 10
A-158	> 10	> 10
A-159	< 10	< 10
A-160	< 10	> 10
A-161	> 10	> 10
A-162	< 10	< 10
A-163	< 10	< 10
A-164	< 10	< 10
A-165	> 10	> 10
A-166	< 10	< 10
A-167	< 10	< 10
A-168	< 10	< 10
A-169	< 10	< 10
A-170	< 10	< 10
A-171	< 10	< 10
A-172	< 10	< 10
A-173	< 10	< 10
A-174	< 10	< 10
A-175	< 10	> 10
A-176	< 10	< 10
A-177	< 10	< 10
A-178	< 10	< 10
A-179	> 10	> 10
A-180	< 10	> 10
A-181	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-182	< 10	< 10
A-183	< 10	< 10
A-184	> 10	> 10
A-185	< 10	< 10
A-186	> 10	> 10
A-187	< 10	< 10
A-188	< 10	> 10
A-189	< 10	< 10
A-190	> 10	> 10
A-191	> 10	> 10
A-192	< 10	< 10
A-193	< 10	> 10
A-194	ND	> 10
A-195	< 10	< 10
A-196	< 10	< 10
A-197	< 10	< 10
A-198	< 10	< 10
A-199	< 10	> 10
A-200	< 10	> 10
A-201	< 10	> 10
A-202	< 10	> 10
A-203	< 10	< 10
A-204	< 10	< 10
A-205	< 10	< 10
A-206	< 10	< 10
A-207	> 10	> 10
A-208	> 10	> 10
A-209	< 10	< 10
A-210	< 10	< 10
A-211	< 10	> 10
A-212	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-213	< 10	< 10
A-214	< 10	< 10
A-215	> 10	> 10
A-216	< 10	< 10
A-217	< 10	< 10
A-218	< 10	< 10
A-219	< 10	< 10
A-220	< 10	< 10
A-221	< 10	< 10
A-222	< 10	< 10
A-223	< 10	< 10
A-224	< 10	> 10
A-225	< 10	< 10
A-226	< 10	< 10
A-227	< 10	> 10
A-228	< 10	> 10
A-229	< 10	< 10
A-230	< 10	< 10
A-231	< 10	< 10
A-232	< 10	< 10
A-233	< 10	< 10
A-234	< 10	< 10
A-235	< 10	< 10
A-236	< 10	< 10
A-237	< 10	< 10
A-238	< 10	< 10
A-239	< 10	> 10
A-240	< 10	< 10
A-241	< 10	< 10
A-242	< 10	< 10
A-243	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-244	< 10	< 10
A-245	< 10	< 10
A-246	< 10	< 10
A-247	< 10	< 10
A-248	< 10	< 10
A-249	< 10	< 10
A-250	< 10	< 10
A-251	< 10	< 10
A-252	< 10	< 10
A-253	< 10	< 10
A-254	< 10	< 10
A-255	< 10	< 10
A-256	< 10	< 10
A-257	< 10	< 10
A-258	< 10	< 10
A-259	< 10	< 10
A-260	< 10	< 10
A-261	< 10	< 10
A-262	< 10	< 10
A-263	< 10	< 10
A-264	< 10	< 10
A-265	< 10	< 10
A-266	< 10	< 10
A-267	< 10	< 10
A-268	< 10	< 10
A-269	< 10	< 10
A-270	< 10	> 10
A-271	< 10	< 10
A-272	< 10	< 10
A-273	< 10	< 10
A-274	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-275	< 10	< 10
A-276	< 10	< 10
A-277	< 10	> 10
A-278	< 10	> 10
A-279	< 10	< 10
A-280	< 10	> 10
A-281	< 10	< 10
A-282	< 10	< 10
A-283	< 10	< 10
A-284	< 10	< 10
A-285	< 10	< 10
A-286	< 10	< 10
A-287	< 10	< 10
A-288	< 10	< 10
A-289	< 10	< 10
A-290	< 10	< 10
A-291	< 10	< 10
A-292	< 10	< 10
A-293	< 10	< 10
A-294	< 10	> 10
A-295	< 10	< 10
A-296	< 10	< 10
A-297	< 10	< 10
A-298	< 10	< 10
A-299	< 10	< 10
A-300	< 10	< 10
A-301	< 10	< 10
A-302	< 10	< 10
A-303	< 10	< 10
A-304	< 10	< 10
A-305	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-306	< 10	< 10
A-307	< 10	< 10
A-308	< 10	< 10
A-309	< 10	< 10
A-310	< 10	< 10
A-311	< 10	< 10
A-312	< 10	< 10
A-313	< 10	< 10
A-314	< 10	< 10
A-315	< 10	> 10
A-316	< 10	< 10
A-317	< 10	< 10
A-318	> 10	< 10
A-319	< 10	< 10
A-320	< 10	< 10
A-321	< 10	< 10
A-322	< 10	< 10
A-323	< 10	< 10
A-324	< 10	< 10
A-325	< 10	< 10
A-326	< 10	> 10
A-327	> 10	> 10
A-328	< 10	< 10
A-329	< 10	< 10
A-330	> 10	> 10
A-331	< 10	< 10
A-332	< 10	> 10
A-333	< 10	> 10
A-334	< 10	< 10
A-335	< 10	< 10
A-336	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-337	> 10	> 10
A-338	< 10	< 10
A-339	10	> 10
A-340	< 10	< 10
A-341	< 10	< 10
A-342	< 10	< 10
A-343	< 10	> 10
A-344	< 10	< 10
A-345	> 10	> 10
A-346	< 10	< 10
A-347	< 10	< 10
A-348	< 10	< 10
A-349	< 10	< 10
A-350	< 10	< 10
A-351	< 10	< 10
A-352	< 10	< 10
A-354	ND	< 10
A-355	ND	> 10
A-356	ND	< 10
A-357	ND	> 10
A-358	ND	< 10
A-359	< 10	< 10
A-360	< 10	< 10
A-361	< 10	< 10
A-362	< 10	< 10
A-363	< 10	< 10
A-364	< 10	< 10
A-365	< 10	< 10
A-366	< 10	< 10
A-367	< 10	< 10
A-368	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-369	< 10	< 10
A-370	< 10	< 10
A-371	> 10	> 10
A-372	< 10	> 10
A-373	< 10	< 10
A-374	< 10	< 10
A-375	< 10	< 10
A-376	< 10	< 10
A-377	< 10	< 10
A-378	< 10	< 10
A-379	< 10	< 10
A-380	< 10	< 10
A-381	< 10	< 10
A-382	< 10	< 10
A-383	< 10	< 10
A-384	< 10	< 10
A-385	< 10	< 10
A-386	< 10	< 10
A-387	< 10	> 10
A-388	< 10	< 10
A-389	< 10	< 10
A-390	< 10	> 10
A-391	> 10	> 10
A-392	< 10	< 10
A-393	< 10	< 10
A-394	< 10	< 10
A-395	< 10	< 10
A-396	< 10	< 10
A-397	< 10	< 10
A-398	< 10	< 10
A-399	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-400	< 10	< 10
A-401	< 10	< 10
A-402	< 10	< 10
A-403	< 10	< 10
A-404	< 10	> 10
A-405	< 10	< 10
A-406	< 10	> 10
A-407	< 10	> 10
A-408	< 10	< 10
A-409	< 10	> 10
A-410	< 10	> 10
A-411	< 10	> 10
A-412	< 10	> 10
A-413	< 10	> 10
A-414	< 10	< 10
A-415	< 10	> 10
A-416	< 10	> 10
A-417	< 10	< 10
A-418	< 10	< 10
A-419	< 10	< 10
A-420	< 10	< 10
A-421	< 10	< 10
A-422	< 10	< 10
A-423	< 10	< 10
A-424	< 10	< 10
A-425	< 10	< 10
A-426	< 10	> 10
A-427	< 10	< 10
A-428	< 10	> 10
A-429	< 10	< 10
A-430	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-431	< 10	< 10
A-432	< 10	> 10
A-433	< 10	< 10
A-434	< 10	> 10
A-435	< 10	< 10
A-436	< 10	> 10
A-437	< 10	< 10
A-438	< 10	< 10
A-439	< 10	< 10
A-440	< 10	< 10
A-441	< 10	< 10
A-442	< 10	< 10
A-443	< 10	< 10
A-444	< 10	> 10
A-445	< 10	< 10
A-446	< 10	> 10
A-447	< 10	> 10
A-448	< 10	< 10
A-449	< 10	< 10
A-450	< 10	< 10
A-451	< 10	< 10
A-452	< 10	< 10
A-453	< 10	< 10
A-454	< 10	< 10
A-455	< 10	< 10
A-456	< 10	< 10
A-457	< 10	< 10
A-458	< 10	< 10
A-459	< 10	< 10
A-460	< 10	< 10
A-461	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-462	> 10	> 10
A-463	< 10	> 10
A-464	> 10	> 10
A-465	> 10	> 10
A-466	> 10	> 10
A-467	< 10	< 10
A-468	< 10	< 10
A-469	< 10	< 10
A-470	< 10	> 10
A-471	< 10	> 10
A-472	< 10	> 10
A-473	< 10	> 10
A-474	< 10	> 10
A-475	< 10	> 10
A-476	< 10	> 10
A-477	< 10	> 10
A-478	< 10	< 10
A-479	< 10	< 10
A-480	< 10	> 10
A-481	< 10	> 10
A-482	< 10	< 10
A-483	< 10	> 10
A-484	< 10	< 10
A-485	> 10	> 10
A-486	< 10	< 10
A-487	< 10	< 10
A-488	< 10	< 10
A-489	< 10	< 10
A-490	< 10	< 10
A-491	< 10	> 10
A-492	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-493	< 10	< 10
A-494	< 10	< 10
A-495	< 10	< 10
A-496	< 10	< 10
A-497	< 10	< 10
A-498	< 10	< 10
A-499	< 10	< 10
A-500	< 10	< 10
A-501	< 10	< 10
A-502	< 10	< 10
A-504	< 10	ND
A-505	< 10	< 10
A-506	< 10	< 10
A-507	ND	< 10
A-508	ND	< 10
A-509	< 10	< 10
A-510	< 10	< 10
A-511	< 10	< 10
A-512	< 10	< 10
A-513	< 10	< 10
A-514	< 10	< 10
A-515	< 10	< 10
A-516	< 10	< 10
A-517	< 10	< 10
A-518	< 10	< 10
A-519	< 10	< 10
A-520	< 10	< 10
A-521	< 10	< 10
A-522	< 10	< 10
A-523	< 10	> 10
A-524	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

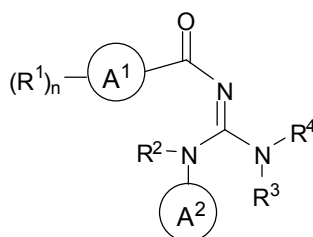
Compuesto No.	CI ₅₀ (µM) para sin ATP	CE ₅₀ (µM) en células Ramos
A-525	< 10	< 10
A-526	< 10	> 10
A-527	< 10	< 10
A-528	< 10	> 10
A-529	< 10	> 10
A-530	> 10	> 10
A-531	< 10	> 10
A-532	< 10	> 10
A-533	< 10	< 10
A-534	< 10	< 10
A-535	< 10	< 10
A-536	< 10	< 10
A-537	< 10	< 10
A-538	< 10	> 10
A-539	< 10	< 10
A-540	< 10	< 10
A-541	< 10	< 10
A-542	< 10	< 10
A-543	< 10	< 10
A-544	< 10	< 10
A-545	< 10	< 10
A-546	< 10	< 10
A-547	< 10	< 10
A-548	< 10	< 10
A-549	< 10	< 10
A-550	< 10	< 10
A-551	< 10	< 10
A-552	< 10	< 10
A-553	< 10	< 10
A-554	< 10	< 10
A-555	< 10	< 10

ES 2 639 439 T3

Compuesto No.	CI ₅₀ (μM) para sin ATP	CE ₅₀ (μM) en células Ramos
A-556	< 10	< 10
A-557	> 10	> 10
A-558	< 10	< 10
A-559	> 10	> 10
A-560	< 10	> 10
A-561	< 10	< 10
A-562	> 10	> 10
A-563	< 10	< 10
A-564	< 10	< 10
A-565	> 10	> 10
A-566	< 10	< 10
A-567	< 10	< 10
A-568	< 10	< 10
A-569	> 10	> 10
A-570	> 10	> 10
A-571	< 10	< 10
A-572	< 10	> 10
A-573	< 10	> 10
A-574	< 10	> 10
A-575	< 10	< 10
A-576	< 10	< 10

REIVINDICACIONES

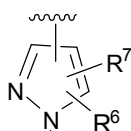
1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



(I)

5 incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A¹ es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;



A² es R⁵ ;

10 R¹ representa independientemente cada vez que aparece halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ciano, -CO₂R⁸, -C(O)R⁹, -S(O)R⁹, -SO₂R⁹, -SO₂N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -N(R¹⁰)(R¹¹) o -N(R⁸)C(O)(R⁹);

R² es hidrógeno o alquilo;

15 R³ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(C(R⁸)₂)_m-cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, -(C(R⁸)₂)_m-heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, -(C(R⁸)₂)_m-alcoxi, -(C(R⁸)₂)_m-O-(C(R⁸)₂)_m-alcoxi o -(C(R⁸)₂)_m-CN, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆, ciano y -alquileo C₁-C₆-CO₂R⁸;

20 R⁴ es hidrógeno, alquilo o -C(O)R⁹; o R³ y R⁴ se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁶ es haloalquilo;

25 R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

R⁸ representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o, cuando R⁸ aparece dos veces unido al mismo átomo de carbono, ambas apariciones se consideran conjuntamente con dicho átomo de carbono para formar un anillo carbocíclico saturado;

R⁹ representa independientemente cada vez que aparece alquilo o cicloalquilo;

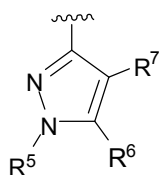
30 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o R¹⁰ y R¹¹ se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi C₁-C₆;

n es 0, 1, 2 o 3; y

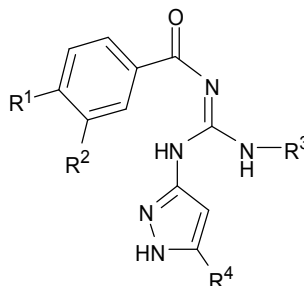
35 m es 1, 2, 3, 4 o 5.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde A¹ es fenileno.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde A² es:



4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ es halógeno o haloalquilo.
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ es cloro, fluoro o trifluorometilo.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R² y R⁴ son hidrógeno.
- 5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R³ es
- (i) alquilo o cicloalquilo; o
- (ii) (C(R⁸)₂)_m-alcoxilo.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R³ es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo y cicloalquilo.
- 10 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R³ es bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.
- 15 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R⁶ es trifluorometilo.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde n es 1 o 2.
13. El compuesto según la reivindicación 1, donde dicho compuesto está representado por la Fórmula I-A1:



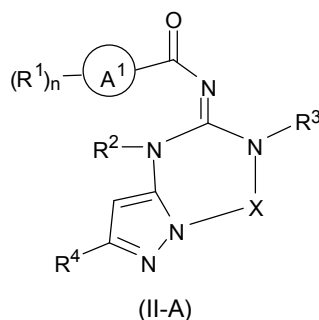
(I-A1)

- 20 incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:
- R¹ y R² representan, cada uno de ellos, independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, cloro, fluoro o -CF₃;
- R³ es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o alquileno C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2
- 25 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alcoxi C₁-C₆ y ciano; y
- R⁴ es haloalquilo.
14. El compuesto según la reivindicación 13, donde R¹ y R² son cloro o fluoro.
15. El compuesto según la reivindicación 13 o 14, donde R³ es:
- 30 (i) alquilo o cicloalquilo;
- (ii) alquileno C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆; o
- (iii) bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.

16. El compuesto según la reivindicación 13 o 14, donde R^3 es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y trifluorometilo.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, donde R^4 es trifluorometilo.

18. Un compuesto representado por la Fórmula II-A:



incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; donde:

A^1 es fenileno o un heteroarileno de seis miembros;

10 X es $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_m$ o $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_p\text{-C(O)-[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_p$;

R^1 representa independientemente cada vez que aparece halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C(O)R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^8\text{)(R}^9\text{)}$, $-\text{C(O)N(R}^8\text{)(R}^9\text{)}$, $-\text{N(R}^8\text{)(R}^9\text{)}$ o $-\text{N(R}^6\text{)C(O)(R}^7\text{)}$;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

15 R^3 es hidrógeno, arilo, aralquilo, cicloalquilo, $-\text{(C(R}^6\text{)}_2\text{)}_m\text{-cicloalquilo}$, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, $-\text{(C(R}^6\text{)}_2\text{)}_m\text{-heterocicloalquilo}$, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-\text{(C(R}^6\text{)}_2\text{)}_m\text{-alcoxi}$, $-\text{(C(R}^6\text{)}_2\text{)}_m\text{-O-(C(R}^6\text{)}_2\text{)}_m\text{-alcoxi}$ o $-\text{(C(R}^6\text{)}_2\text{)}_m\text{-CN}$, donde dicho arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterocicloalquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano y $-\text{alquileo C}_1\text{-C}_6\text{-CO}_2\text{R}^6$, o R^3 y un único R^5 se consideran conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado;

20 R^4 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-\text{CO}_2\text{R}^6$ o $-\text{C(O)N(R}^8\text{)(R}^9\text{)}$, donde dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y ciano;

R^5 representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno o alquilo; o R^3 y un único R^5 se consideran conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado;

25 R^6 representa independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o, cuando R^6 aparece dos veces unido al mismo átomo de carbono, ambas apariciones se consideran conjuntamente con dicho átomo de carbono para formar un anillo carbocíclico saturado;

R^7 representa independientemente cada vez que aparece alquilo o cicloalquilo;

30 R^8 y R^9 representan cada uno independientemente cada vez que aparecen hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; o R^8 y R^9 se consideran conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

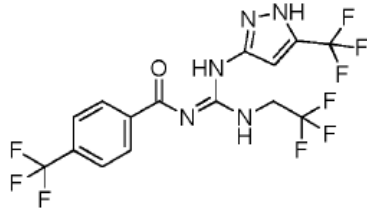
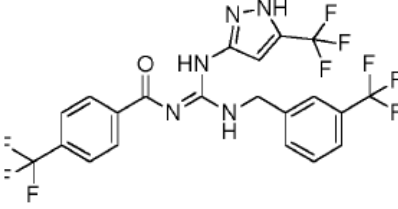
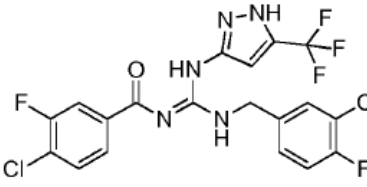
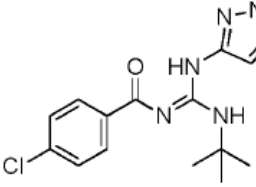
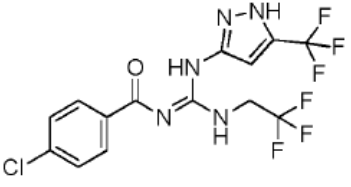
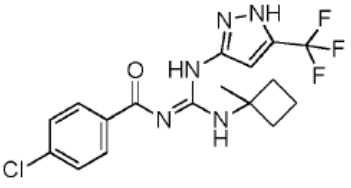
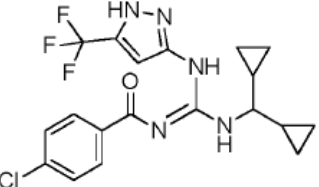
n es 0, 1, 2 o 3;

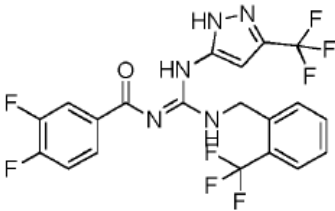
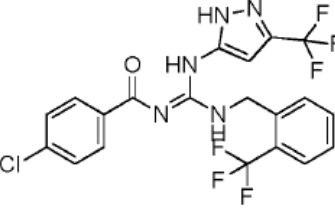
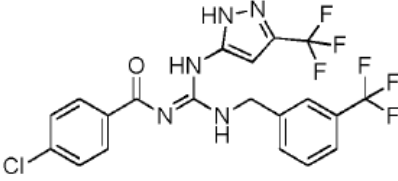
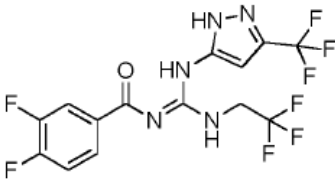
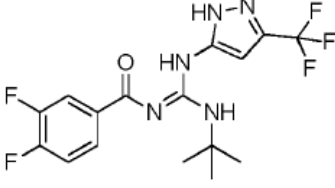
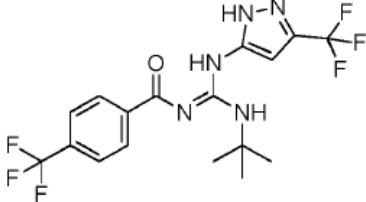
m representa independientemente cada vez que aparece 1, 2, 3, 4 o 5; y

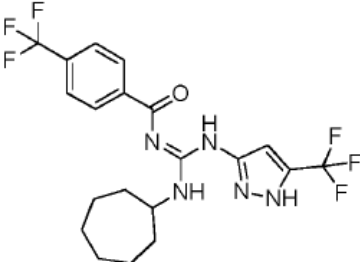
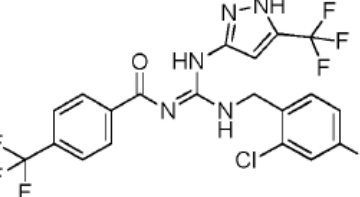
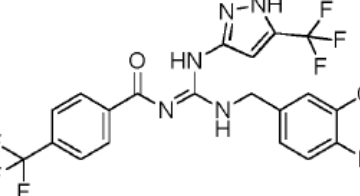
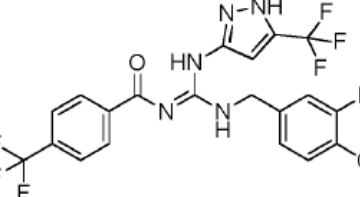
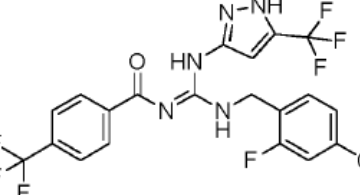
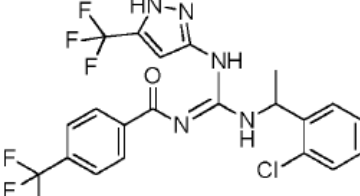
p representa independientemente cada vez que aparece 0, 1 o 2.

19. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 18, donde el compuesto se selecciona de la lista siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

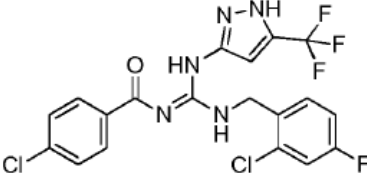
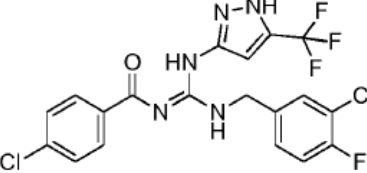
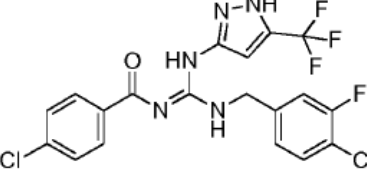
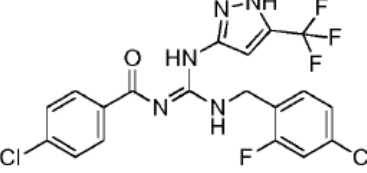
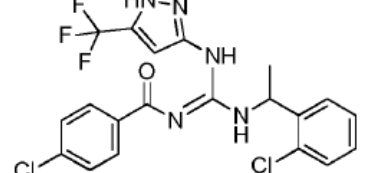
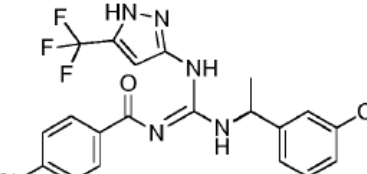
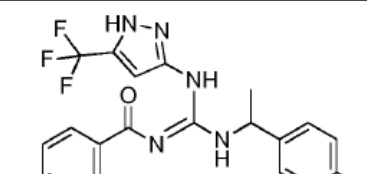
40

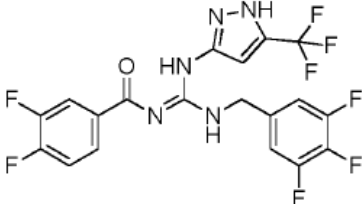
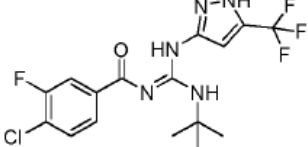
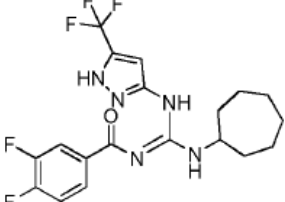
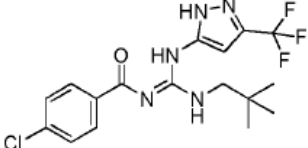
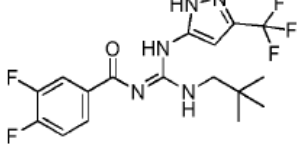
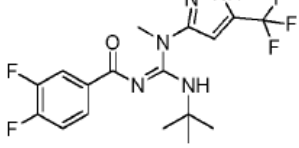
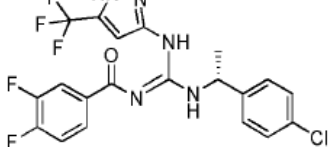
Compuesto No.	Estructura Quimica
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	
A-5	
A-6	
A-7	

Compuesto No.	Estructura Química
A-8	
A-9	
A-10	
A-11	
A-12	
A-13	

Compuesto No.	Estructura Química
A-14	
A-18	
A-19	
A-20	
A-21	
A-22	

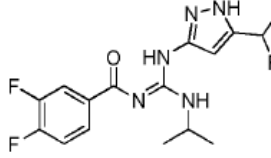
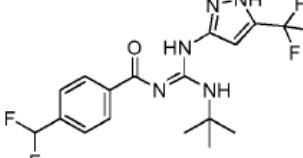
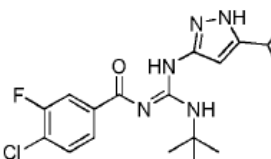
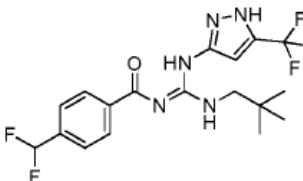
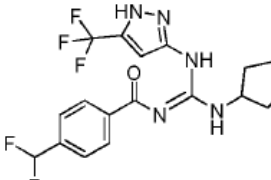
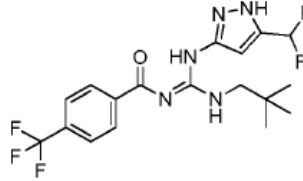
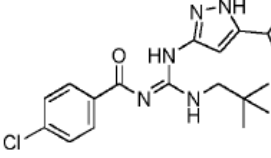
Compuesto No.	Estructura Química
A-23	
A-24	
A-25	
A-26	
A-27	
A-28	
A-29	

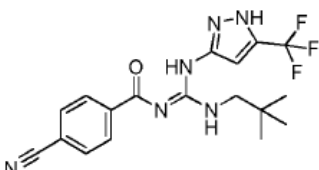
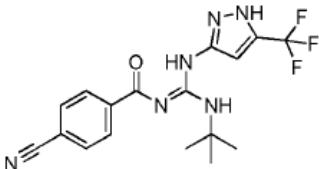
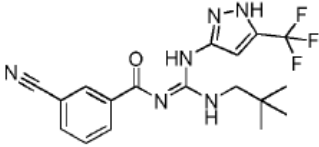
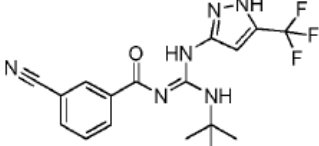
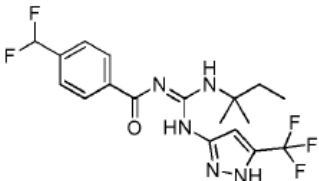
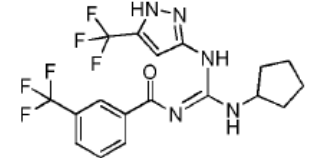
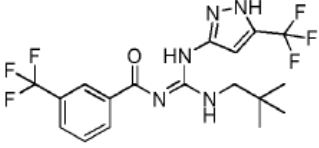
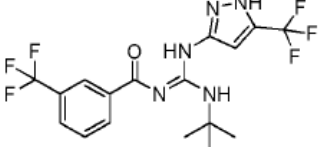
Compuesto No.	Estructura Química
A-30	
A-31	
A-32	
A-33	
A-34	
A-35	
A-36	

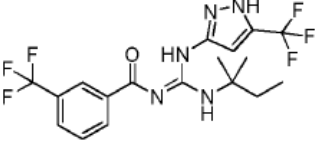
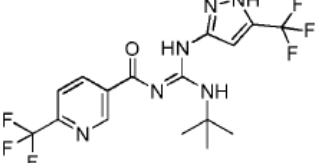
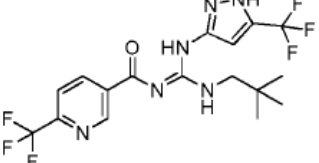
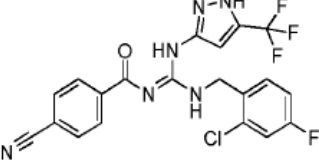
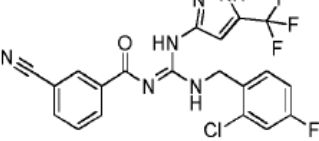
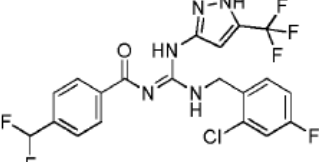
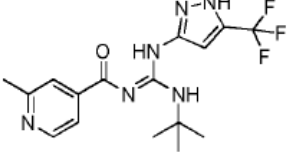
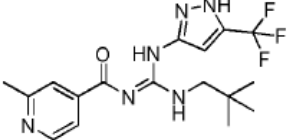
Compuesto No.	Estructura Química
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	
A-43	
A-44	
A-46	

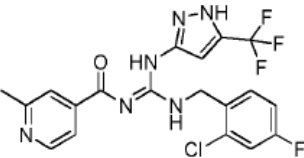
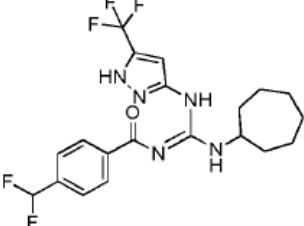
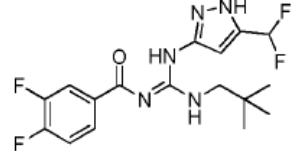
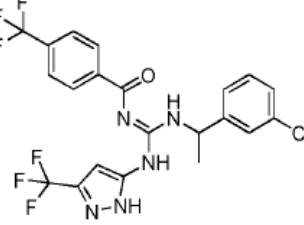
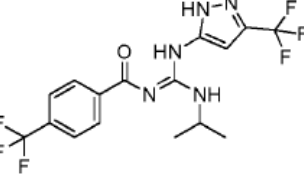
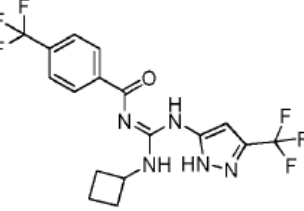
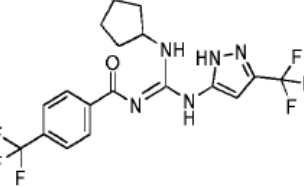
Compuesto No.	Estructura Química
A-47	
A-48	
A-51	
A-52	
A-53	
A-54	
A-55	

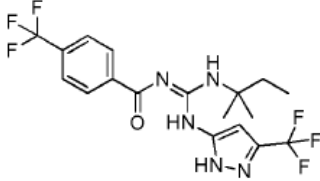
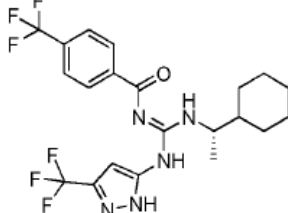
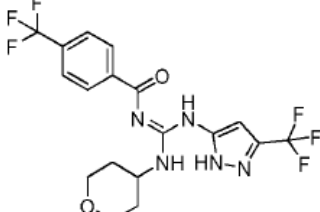
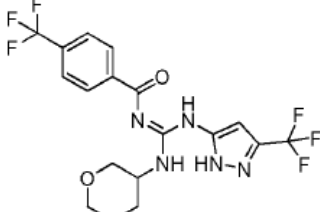
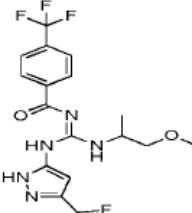
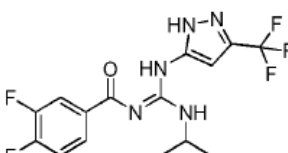
Compuesto No.	Estructura Química
A-56	
A-57	
A-58	
A-59	
A-60	
A-61	
A-62	

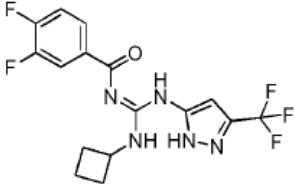
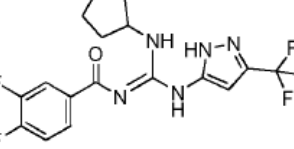
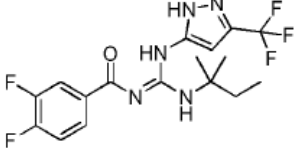
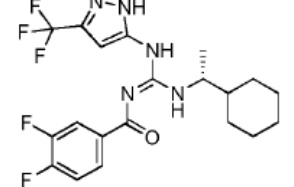
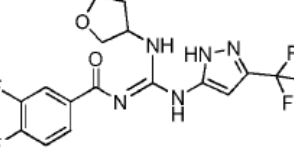
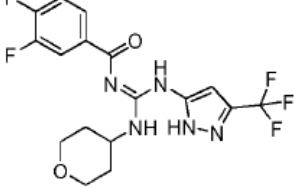
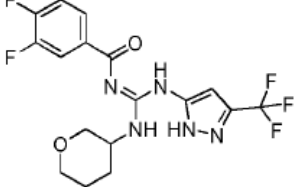
Compuesto No.	Estructura Química
A-63	
A-64	
A-65	
A-66	
A-67	
A-68	
A-69	

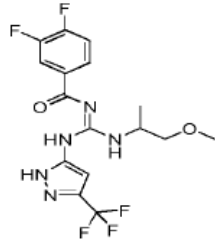
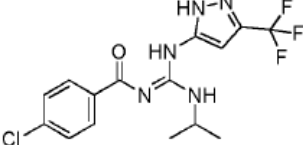
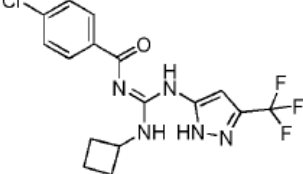
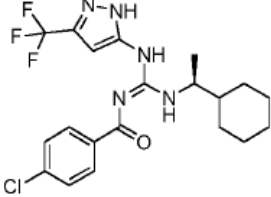
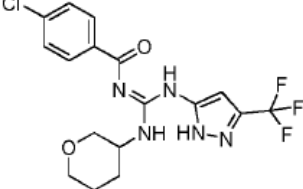
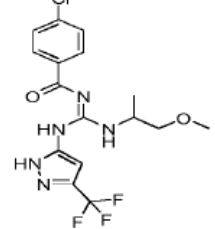
Compuesto No.	Estructura Química
A-70	
A-71	
A-72	
A-73	
A-74	
A-75	
A-76	
A-77	

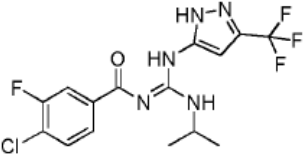
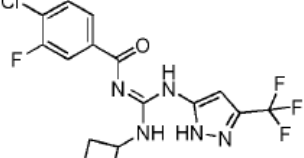
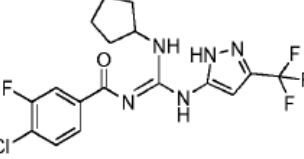
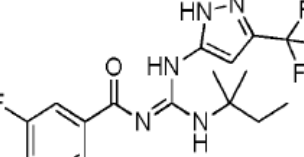
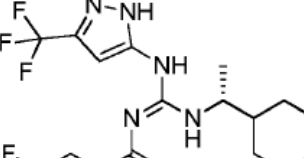
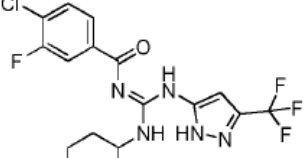
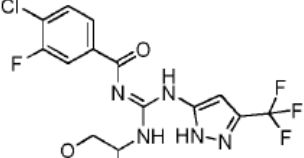
Compuesto No.	Estructura Química
A-78	
A-79	
A-80	
A-81	
A-82	
A-83	
A-84	
A-85	

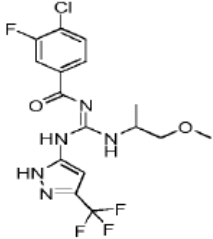
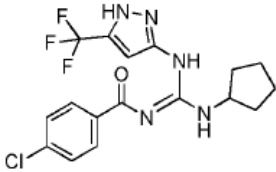
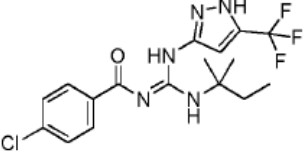
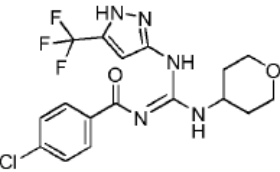
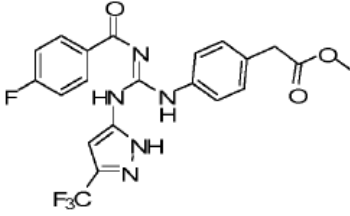
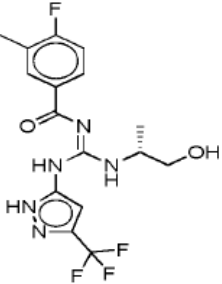
Compuesto No.	Estructura Química
A-86	
A-87	
A-88	
A-89	
A-90	
A-91	
A-92	

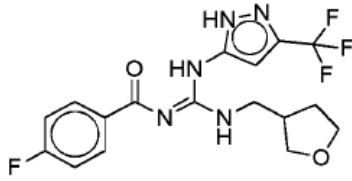
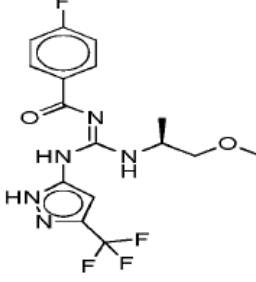
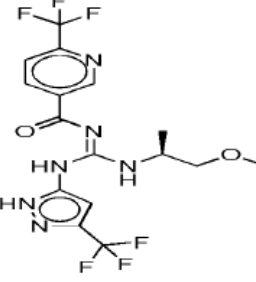
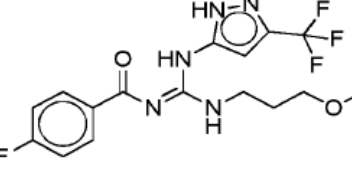
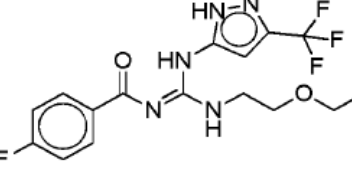
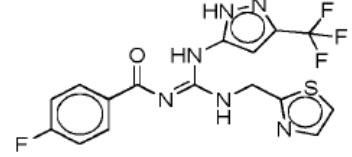
Compuesto No.	Estructura Química
A-93	
A-94	
A-95	
A-96	
A-97	
A-98	

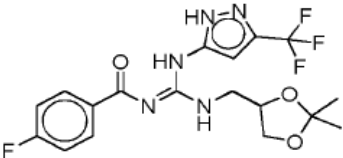
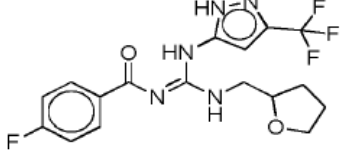
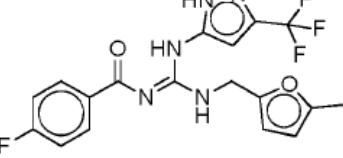
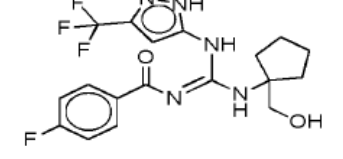
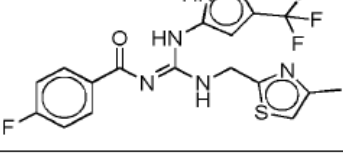
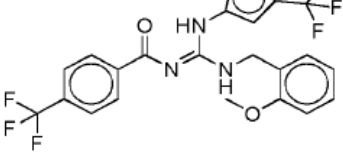
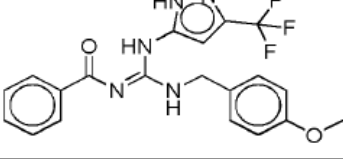
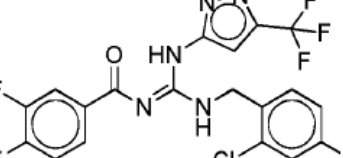
Compuesto No.	Estructura Química
A-99	
A-100	
A-101	
A-102	
A-103	
A-104	
A-105	

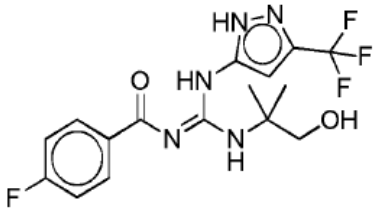
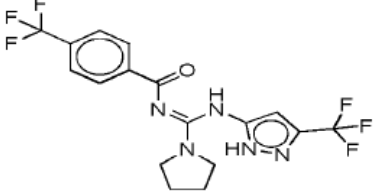
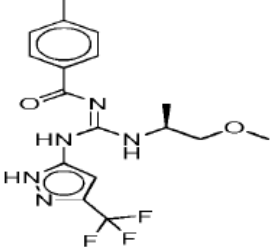
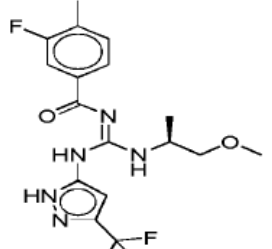
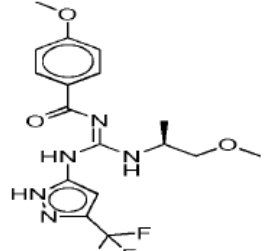
Compuesto No.	Estructura Química
A-106	
A-107	
A-108	
A-109	
A-110	
A-111	

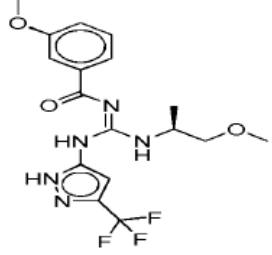
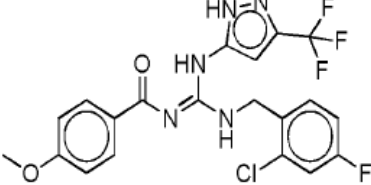
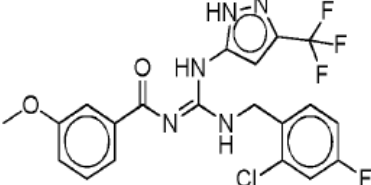
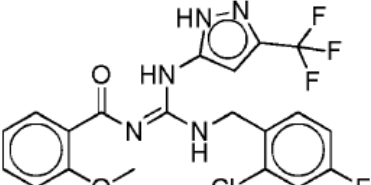
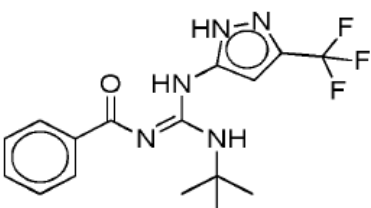
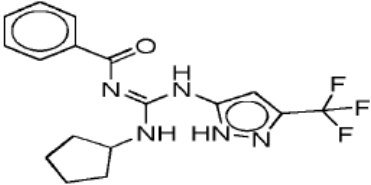
Compuesto No.	Estructura Química
A-113	
A-114	
A-115	
A-116	
A-117	
A-118	
A-119	

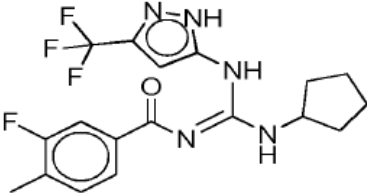
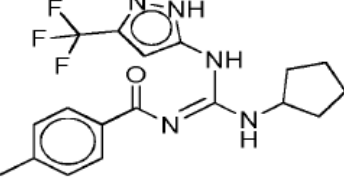
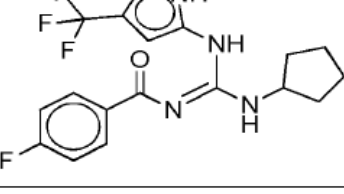
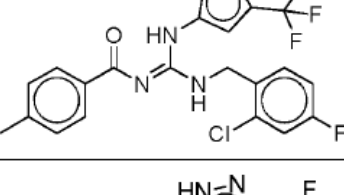
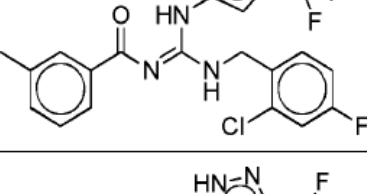
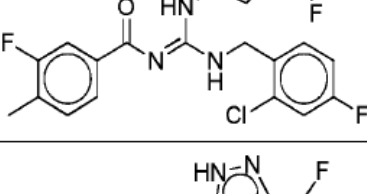
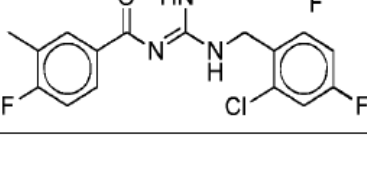
Compuesto No.	Estructura Química
A-120	
A-122	
A-123	
A-124	
A-173	
A-404	

Compuesto No.	Estructura Química
A-406	
A-407	
A-408	
A-409	
A-410	
A-411	

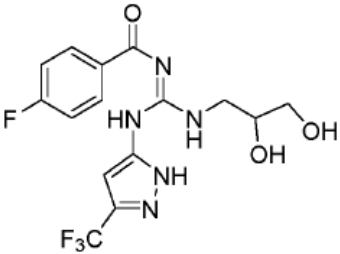
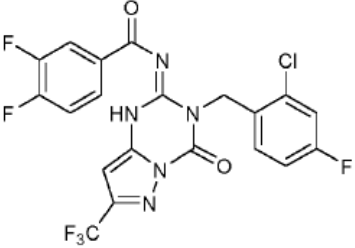
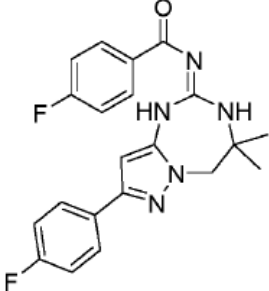
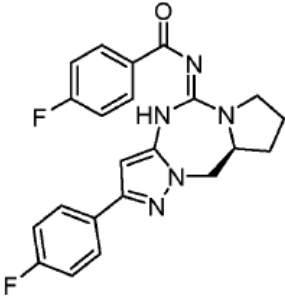
Compuesto No.	Estructura Química
A-412	
A-413	
A-414	
A-415	
A-416	
A-424	
A-425	
A-503	

Compuesto No.	Estructura Química
A-531	
A-532	
A-534	
A-535	
A-536	

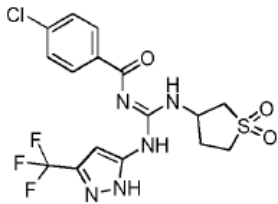
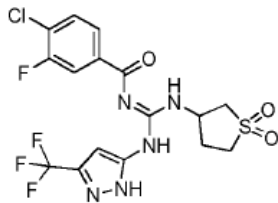
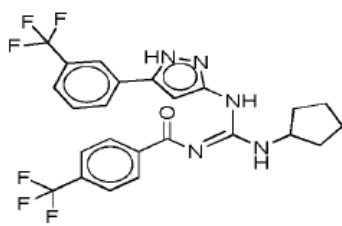
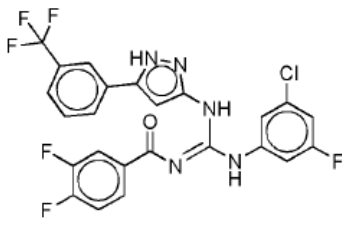
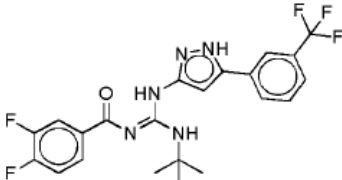
Compuesto No.	Estructura Química
A-537	
A-541	
A-542	
A-543	
A-544	
A-545	

Compuesto No.	Estructura Química
A-546	
A-547	
A-548	
A-549	
A-551	
A-553	
A-555	

Compuesto No.	Estructura Quimica
A-557	<chem>Clc1ccc(cc1C(=O)N2=CN3C=C(C(F)(F)F)N3N2)N4=CN5C=CC(O)C5N4</chem>
A-558	<chem>Fc1ccc(cc1C(=O)N2=CN3C=C(C(F)(F)F)N3N2)N4=CN5C(F)C(F)C5N4</chem>
A-559	<chem>Fc1ccc(cc1C(=O)N2=CN3C=C(C(F)(F)F)N3N2)N4=CN5C=CC(O)C5N4</chem>
A-560	<chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1C(=O)N2=CN3C=C(C(F)(F)F)N3N2)N4=CN5C=CC(O)C5N4</chem>
A-561	<chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1C(=O)N2=CN3C=C(C(F)(F)F)N3N2)N4=CN5C(F)C(F)C5N4</chem>

Compuesto No.	Estructura Química
A-562	
A-567	
A-568	
A-569	

20. Un compuesto seleccionado de la lista siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

Compuesto No.	Estructura Química
A-112	
A-121	
A-421	
A-422	
A-423	

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 22. La composición farmacéutica según la reivindicación 19 o la reivindicación 20, donde el compuesto es un compuesto de la reivindicación 17.
23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno inmunológico, trastorno inflamatorio, enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer, e infección bacteriana.
- 10 24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en la inhibición de una F₁F₀-ATPasa.
25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino.
- 15 26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de psoriasis, enfermedad de Crohn, o colitis ulcerativa.